



ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ
БАЛАЛАР ХИРУРГИЯСЫ
ҒЫЛЫМИ ОРТАЛЫҒЫ



«ЖАС ЗЕРТТЕУШІ: ЗАМАНАУИ ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ БАЛАЛАР ХИРУРГИЯСЫНЫҢ СЫН-ТЕГЕУРІНДЕРІ МЕН ДАМУ БОЛАШАҒЫ»

атты докторанттар, магистранттар, резиденттер
мен жас дәрігерлердің халықаралық
ғылыми-тәжірибелік конференция

МАТЕРИАЛДАРЫ



Алматы қ.
2023 ж.

УДК 616-01, 616.15, 617-089

ББК 57.3

МАТЕРИАЛЫ

Международной научно-практической конференции
докторантов, магистрантов, резидентов и молодых врачей
**«Молодой исследователь: вызовы и перспективы
развития современной педиатрии и детской
хирургии»**,
13 октября 2023 года

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство Здравоохранения РК
АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК
ОО «Союз педиатров» Казахстана

РАБОТА КОНФЕРЕНЦИИ ПЛАНИРУЕТСЯ ПО СЛЕДУЮЩИМ НАПРАВЛЕНИЯМ:

1. Современные методы диагностики и лечения заболеваний у детей;
2. Актуальные вопросы детской хирургии. Проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний у детей;
3. Современные технологии диагностики и лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей;
4. Редкие болезни. Проблемы ранней диагностики, лечения, реабилитации, профилактики осложнений и регистрации;
5. Высокотехнологичные виды медицинской помощи в педиатрии и детской хирургии;
6. Интенсивная терапия и анестезиология детского возраста;
7. Информационные технологии в педиатрии;
8. Развитие и внедрение новых эффективных технологий по профилактике, диагностике и лечению заболеваний у детей;
9. Повышение роли молодых врачей в реализации государственной программы развития здравоохранения;
10. Роль науки в становлении молодого врача.

МАТЕРИАЛЫ

международной научно-практической конференции
докторантов, магистрантов, резидентов и молодых врачей
**«Молодой исследователь: вызовы и перспективы
развития современной педиатрии и детской хирургии»,**
13 октября 2023 года

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абекенов Б.Д., к.м.н.
Абдилова Г.К., к.м.н.
Алимханова Г.Н.
Алтынбаева Г.Б., PhD
Базарбаева А.А., к.м.н.
Ерекешов А.А., к.м.н.
Жумадуллаев Б.М., к.м.н.
Ишуова П.К., д.м.н.
Майтбасова Р.С., д.м.н.

Манжуова Л.Н., к.м.н.
Омарова К.О., д.м.н.
Османова М.Т.
Саргелов С.Ш., к.м.н.
Ташенова Г.Т., д.м.н.
Тулбаева А.Б., к.м.н.
Тюрина В. Ю.
Шарипова М.Н., д.м.н.
Хаиров К.Э., к.м.н.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой распространенной формой лейкозов у детей. Недавние терапевтические достижения привели к заметному улучшению показателей выживаемости. Сложная многокомпонентная терапия основного заболевания сопровождается повышенной восприимчивостью к оппортунистическим инфекциям, в частности, к инвазивному аспергиллезу (ИА), который является значимой причиной тяжелых осложнений и смертности.

В последнее время в литературе имеются данные о 3-4 кратном увеличении частоты инвазивного аспергиллеза в связи с внедрением новых технологий лечения: высокодозная полихимиотерапия, различные виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), применение таргетных и иммуномодулирующих препаратов, приводящих к тяжелой иммуносупрессии. Наряду с этим, рентгенологическая визуализация и лабораторная диагностика позволяют достовернее и чаще диагностировать грибковую инфекцию. Однако лечение ИА у детей с ОЛЛ является одной из тяжелых задач за счет сложного взаимодействия агрессивной химиотерапии, длительной иммуносупрессии и врожденной иммунной дисрегуляции. Растущая осторожность по поводу влияния ИА на результаты лечения всех пациентов подчеркивает настоятельную необходимость всесторонней оценки частоты ИА на разных этапах лечения [1-3].

Цель исследования. Провести анализ частоты выявления аспергиллез-положительной инвазии на этапах лечения у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 163 медицинских карт стационарного больного с острым лимфобластным лейкозом за 2022 год в Научном центре педиатрии и детской хирургии. Пациенты были отобраны на основании подтвержденных лабораторных и рентгенологических методов обследования: положительный результат ИФА на *Aspergillus spp.*, содержание антигена аспергиллеза (галактоманнана) в сыворотке крови, бактериальные посевы крови, заключение компьютерной томографии/рентгенографии легких.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы для ПК «Microsoft Office Excel 2010» [4].

Результаты исследования и обсуждение. Из 163 пролеченных случаев у 19 (11,6%) пациентов был доказан инвазивный аспергиллез. При распределении по гендерному признаку небольшое преобладание отмечалось

среди девочек 10 (52,6%), мальчиков пролечено 9 (47,4%). Средний возраст пациентов составил 6 лет.

По времени выявления инвазии аспергиллеза подавляющее большинство больных было на этапе интенсивной полихимиотерапии - 15 (79%), у 2 (10,5%) пациентов инфекция диагностирована после проведенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, также у 2 (10,5%) детей - после завершения очередного протокола терапии, на фоне глубокой аплазии кроветворения.

Необходимо отметить, что у 42% (8) больных на момент верификации аспергиллеза в анализе крови отмечалась глубокая аплазия кроветворения с фебрильной нейтропенией (лейкопения $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$), умеренное снижение гематологических показателей отмечено в 37%(7) случаев (лейкоциты $1,5 - 3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$) и у 4(21%) детей гематологические показатели без критических изменений. Развитие грибковой инфекции напрямую коррелировало с длительностью цитопенического синдрома с нейтропенией. Медиана выявления *Aspergillus spp.* составила 13-ый день агранулоцитоза.

Длительное системное применение глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе в составе курсов цитостатической терапии на протоколах I, II, HR, отмечено в 79% (15) случаях. Медиана количества дней приема ГКС составила 19,5 суток. У 2(10,5%) детей возбудитель ИА выявлен на фоне приема иммуносупрессивного препарата Циклоспорин А и у 2(10,5%) пациентов после полного завершения химиотерапии на фоне развившейся миелотоксической аплазии кроветворения, абсолютного агранулоцитоза.

Одним из часто отмечающихся клинических признаков инвазивного аспергиллеза на фоне глубокой аплазии кроветворения являлось стойкое повышение температуры тела выше фебрильных цифр, кашель, одышка, признаки дыхательной недостаточности (в 84%), независимо от назначения антибактериальной терапии широкого спектра действия.

Наиболее частой локализацией инфекционного грибкового процесса были легкие – 7(37%), желудочно-кишечный тракт – 4(21%), у 6(31,5%) больных сочетанное поражение: ЦНС+мягкие ткани, легкие+пазухи носа, легкие+кожные покровы+кровь. У двух детей (10,5%) после аллогенной ТГСК отмечался генерализованный грибковый сепсис с развитием специфической пневмонии, энцефалита, тромбоза периферических сосудов, флотирующего грибкового тромба в полости сердца, перикардита, тампонады сердца, что привело к летальному исходу.

Для достижения успешного лечения инвазивного аспергиллеза, важнейшим условием является ранняя настороженность врача и своевременная диагностика. Всем пациентам по показаниям проводилась компьютерная томография или рентгенография легких, придаточных пазух, магнитно-резонансная томография головного мозга и других органов при наличии признаков распространенности процесса, определение антигена *Aspergillus* в сыворотке крови (галактоманна), исследование спинномозговой жидкости, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ),

микробиологическое исследование крови, мокроты, посев отделяемого БАЛ, биопсийный материал.

Из выше перечисленных методов исследования у наших пациентов малоинформативными были микробиологические исследования посевов крови, мокроты. Вероятно, это связано с тем, что пациенты ранее получали противогрибковые лекарственные средства.

У всех больных до развития ИА в качестве первичной противогрибковой профилактики применялся флуконазол. Основными противогрибковыми препаратами, применявшимися в терапии пульмонального и экстрапульмонального аспергиллеза, были: вориконазол в расчетной дозе 6-4 мг/кг, амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут, каспофунгин 50 мг/м²/сутки, позаконазол 100-200 мг/сутки, в единичных случаях применялся итраканазол 100 мг/сут. 73,6%(14) больных получали монотерапию противогрибковым препаратом, в 26,4%(5) комбинированная терапия проводилась при неэффективности или медленном ответе на лечение. Длительность введения препарата варьировалась от 10 до 28 дней в зависимости от тяжести состояния пациента и сроков выхода из агранулоцитоза.

Выводы.

1. В нашем исследовании инвазивный аспергиллез при лимфобластном лейкозе диагностирован в 79% цитопенического синдрома, нейтропении.
2. Основными факторами риска в 89,5% случаев являлись применение системных глюкокортикостероидов на этапах терапии (79%) и иммуносупрессивной терапии (10,5%) после проведенной аллогенной ТГСК.
3. Основной локализацией патологического процесса были легкие - 7(37%), у 6(31,5%) больных отмечалось более двух локусов инвазии, желудочно-кишечный тракт - у 4(21%) детей.
4. В 73% случаев проводилась монотерапия противогрибковым препаратом.
5. Имеются проблемы с микробиологической диагностикой этиологии инвазивного аспергиллеза – определение подвидов, что необходимо для последующего подбора лекарственного средства.

Литература.

1. Г.Г. Солопова, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва «Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями», *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020, Vol. 19, № 1, стр. 158–166, DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166.
2. Н.Б. Булиева, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия «Аспергиллез у онкогематологических больных», *Журнал Онкогематология*, №4, стр. 58-63.
3. Н.Н. Климко¹, О.В. Шадринова¹, С.Н. Хостелиди¹, Е.А. Десятик¹, Ю.В. Борзова¹, Р.М. Чернопятова¹, Е.В. Шагдилеева¹, А.Г. Волкова², М.О. Попова², И.С. Зюзгин³, О.С. Ружинская³, О.Е. Рябыкина³, Н.В. Медведева⁴, А.С. Колбин⁵, Э.Г. Бойченко⁵, Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Л.С.

Зубаровская², Б.В. Афанасьев², «Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования».

4. «Хронический инвазивный аспергиллез легких у больных в Санкт-Петербурге» 1Борзова Ю.В. (аспирант)*, 1Десятик Е.А. (аспирант), 1Хостелиди С.Н. (аспирант), 2Попова М.О., 1Чернопятова Р.М. (зав.отд.), 1Богомолова Т.С. (зав.лаб.), 1Игнатьева С.М. (зав.лаб.), 1Шурпицкая О.А. (зав.лаб.), 3Колбин А.С. (нач.лаб.), 4Зюзгин И.С. (зав.отд.), 2 Зубаровская Н.И. (зав.отд.), 5 Климович А.В. (зав.отд.), 1Васильева Н.В. (директор), 1 Климко Н.Н. (зав.каф.). 1НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ДПО СПб МАПО; 2Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова — институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Россия; 3Детская городская больница №1; 4Ленинградская областная клиническая больница; 5Городская больница №31, Санкт-Петербург, Россия.

А.Т. АЛПАРОВА, Г.Е. ОМАРОВА, А.О. БАЙБАДИЛОВА, К.О. ОМАРОВА

СОЧЕТАНИЕ НЕФРОБЛАСТОМЫ С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ – АНИРИДИЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г.Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Нефробластома – злокачественная опухоль почки. Принадлежит к эмбриональным опухолям, то есть возникает из незрелых клеток и тканей. В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластозам, новообразованиям центральной нервной системы и саркомам мягких тканей [1,2,3,4]. Частота ее встречаемости составляет 0,4 – 1 случай на 100 тыс. детей в год. Чаше всего опухоль Вильмса диагностируется у детей в возрасте 2—5 лет, редко - у новорожденных и у детей старшего возраста, и как казуистика описана у взрослых. Обычно опухоль Вильмса возникает спорадически, в 2 % наблюдений она имеет семейный характер, в 10 % случаев она развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой) или ассоциируется с генетически обусловленными аномалиями, такими как, аниридия, синдром Беквита-Видемана, синдром Дениса-Дреша, гемигипертрофия, крипторхизм [5]. В статье представлен клинический случай пациентки с врожденной аниридией и диагностированной нефробластомой в возрасте 2-х месяцев.

Врожденная аниридия — это комплексное генетическое заболевание, внешним проявлением которого является полное или частичное отсутствие

ЖАҢА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ПНЕВМОНИЯНЫҢ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ, БОЛЖАМЫ

Педиатрия және бала хирургиясы ғылыми орталығы
Алматы қ., Қазақстан

Өзектілігі. Неонатальді пневмония оқшауланған немесе кең ауқымды инфекциялық процесстің құрамдас бөлігі ретінде пайда болуы мүмкін. Бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар және паразиттер неонатальді пневмонияның ықтимал себептері болып табылады, анадан тікелей берілуі және босанғаннан кейінгі ортада алынуы мүмкін. Ауру басталған кездегі науқастың жасы дифференциальды диагнозды тарылтуға көмектеседі. Себебі, әртүрлі қоздырғыштар туа біткен, ерте және кеш басталатын пневмониямен байланысты. Қолдау терапиясы мен рациональды таңдалған микробқа қарсы терапия неонатальды пневмонияның негізі болып табылады. Төменгі тыныс алу жолдарын микробиологиялық зерттеумен байланысты қиындықтар патогенді түпкілікті анықтауға кедергі келтіруі мүмкін. Бұл жағдайда эмпирикалық терапияны таңдағанда екіншілік деректерді негізге алып, емге жауаптың қандай болатыны мұқият бақылануы керек.

Дүние жүзінде жыл сайын 750 000-нан 1,2 миллионға дейін пневмония неонатальды өлімге және өлі туылғандардың белгісіз санына әкеледі. Пневмония этиологиясы аурудың басталу уақытына байланысты. Оларды грамм теріс және грамм оң бактериялар, вирус пен саңырауқұлақтар құрайды. Грам теріс бациллалар балалар өмірінің бірінші аптасында, содан кейін грам оң бактериялар басым болады. *Streptococcus pneumoniae* неонатальды пневмония жағдайларының шамамен 25% тудыруы мүмкін. Осы жағдайлардан болатын өлім-жітімді төмендететін араласулар оң әсерлердің кең ауқымына ие болар еді: ана денсаулығын жақсарту, басқа кең таралған неонатальдық жағдайларды тиімдірек емдеу және созылмалы балалар аурушандығын азайту[1]. Инфекцияның даму уақыты мен жағдайына байланысты неонатальді пневмония жатырышілік және босанғаннан кейінгі, ауруханаішілік және ауруханадан тыс, вентилятор-ассоцирленген, аспирационды болып бөлінеді. Туа біткен пневмонияны жаңа туған нәрестелердің жедел респираторлы дистресс синдромынан ажырату қиын, ол ұрық пен нәрестенің жалпыланған инфекциясының құрамдас бөлігі. Жаңа туған нәрестелердегі аурудың диагностикасы клиниканың деңгейімен және жабдықталуымен, антенатальды және постнатальды қауіп факторларын, тыныс алу және жалпы белгілерді, рентгенологиялық белгілерді, жүйелік қабыну реакциясы, бактериялық инфекция синдромының маркерлерін және этиологиялық диагностика нәтижелерін анықтауға негізделген. Өкпенің жасанды желдеткіш аппаратында (ЖЖА) жатқан жаңа туылған нәрестелердің жағдайының нашарлауы тек ЖЖА ассоцирленген пневмониямен ғана байланысты емес, сонымен қатар басқа да себептерге байланысты болуы

мүмкін, соның ішінде: өкпенің ісінуі, аталектаз, жедел респираторлы дистресс синдромы, соңғы хирургиялық процедуралар, сепсис, бронхопальмональды дисплазияның пайды болуы. Жаңа туылған нәрестелердің ерте пневмониясын бастапқы емдеу үшін ампициллиннің гентамицинмен комбинациясы қолданылады. Стационарда пайда болған кеш неонатальді пневмонияда бастапқы терапия міндетті түрде кең спектрлі пенициллиндер және стаффилококка қарсы антибиотиктерді қамту керек. Жаңа туылған нәрестелердегі ауруханадан тыс пневмонияны емдеу үшін грам теріс бактерияларға әсер ететін антибиотиктер тағайындалады (ингибиторқорғалған β -лактамдар, цефалоспориндердің III буыны, аминогликозидтер)[2-4].

Мақсаты. Біздің орталықта «Неонатология және нәрестелер хирургиясы» бөлімінде ем алған нәрестелердің пневмония қоздырғыштарының этиологиялық сипаттамасын зерттеу, олардың ағымының ерекшеліктері мен болжамы, антибиотиктерге резистенттіліктерін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. АО «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығында» 2021-2022 жылдары «Неонатология және нәрестелер хирургиясы» бөлімінде ем алған 146 пневмониямен емделген нәрестелердің ауру тарихы қаралды. Оның 59-ы қыз бала, 87-сі ұл бала.

Зерттеу нәтижелері мен оларды талқылау. Пневмония дамуы бойынша: жатыршілік, босанғаннан кейінгі болып бөлінеді. Жатыршілік – 65 (44,5%), босанғаннан кейінгі – 81 (55,5%) құрады. Этиологиясы бойынша вирусты – 2 (1,4%), грамм оң – 31 (21,2%), грамм теріс – 53 (36,3%), аралас – 60 (41,1%) құрады (1 – сурет). Классификациясы бойынша ошақты – 131 (89,7%), сегментарлы – 8 (5,5%), аспирациялық – 5 (3,4%), гипостатикалық – 2 (1,4%) құрады. Орталықта зерттелген балалардың туылғандағы салмағы бойынша 4 топқа бөлдік. 1-ші топқа дене салмағы экстремальді төмен, 2-ші топқа дене салмағы өте төмен, 3-ші топқа төмен дене салмақты, 4-ші топқа дене салмағы қалыпты дене салмақпен туылған балалар тобы жатады. 1-ші топта 39 бала – 26,7%, 2-ші топта 61 бала – 41,8%, 3-ші топта 38 бала – 26%, 4-ші топта 8 бала – 5,5% құрады. Диагноз қойылған кезде нәрестелердің дене салмағы едәуір жоғарылады. 1-ші топта – 10–6,8%, 2-ші топта – 42–28,8%, 3-ші топта – 80–54,8%, 4-ші топта – 14–9,6% нәрестелер құрады. Бала туылғанға дейінгі анада неше түрлі факторлар болады, осы факторларға баланың туылы мерзімі, денсаулығына тығыз байланысты. Бізде зерттелген нәрестелердің аналары жүктілік мерзімінің өтуіне байланысты: қанағаттанарлық жағдай – 14 (9,6%), жатыршілік инфекция – 10 (6,8%), презклампсия – 7 (4,8%), ЖРИ фонында өткен жүктілік – 1 (0,7%), анемия фонында өткен – 10 (6,8%), резус сәйкессіздік аналардан – 2 (1,4%), аралас факторлар – 102 (69,9%) байқалды. Шала туылған нәрестелердің қосымша ауруларына қарай хромосомалық ауытқуларына қарай – 2 (1,4%), туа біткен ақау туа біткен жүрек ақауынсыз – 6 (4,1%), туа біткен жүрек ақауымен туылған – 1 (0,7%), орталық жүйке жүйесінің патологиясымен – 52 (35,6%), аралас – 85 (58,2%) құрады.



1-суретте.
Этиологиясы
бойынша
нәрестелер

пневмониясының қоздырғыштары.

Шала туылған нәрестелер тыныс алу жеткіліксіздігі бойынша – 141 (96,6%), тыныс алу жеткіліксіздігінсіз 5 (3,4%) құрады. Сонымен шала туылған нәрестелер тыныс алу жеткіліксіздігімен туылатындығы белгілі болып тұр. Олардың ішінде оттегіге тәуелділері – 110 (75,3%), оттегіге тәуелсіздері – 36-24,7%. Негізінен оттегі тәуелділері басым болып табылады.

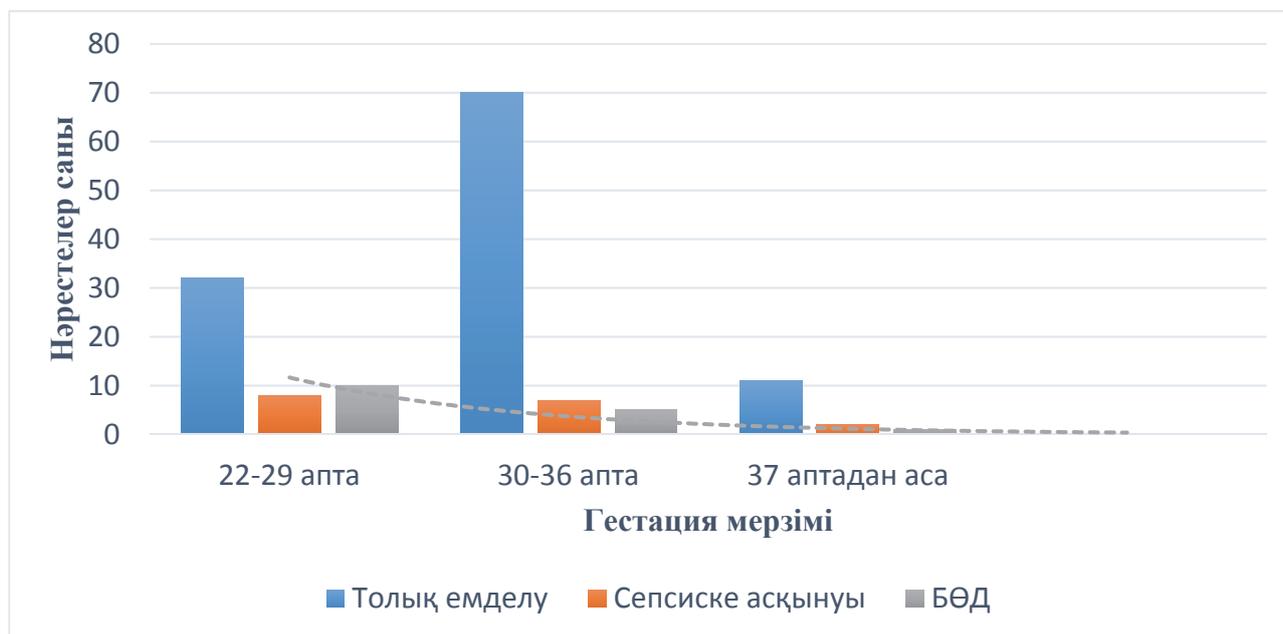
Зерттеуге пневмониямен ауырған 146 пациент алынды. Олардың 59-ы қыз, 87-і ұл. Олардың 14 (9,58%) 37 аптадан аса уақытта, 82 – 56,2% 30-36 аптасында, қалған 50 (34,2) 22-29 аптасында туылған нәрестелер. (1 – кесте).

Бала жынысы	Гестация мерзімі					
	22-29 апта		30-36 апта		37 аптадан аса	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ұлдар	30	20.57	48	32.87	9	6.16
Қыздар	20	13.69	34	23.28	5	3,42
барлығы	50	34,26	82	56,15	14	9,58

1-кесте. Пневмониямен емделген балалардың гестация мерзімі мен жынысы.

22-29 аптасында туылған пневмониямен ауырған балалардың ішінде ұл балалар 30 саны (20,57%) болса: 18 бала (12,32%) толық жазылумен, 6 бала (4,1%) сепсиске өршумен, 6 бала (4,1%) бронх-өкпелік дисплазия (БӨД) дамуымен аяқталды. 30-36 аптасында туылған ұл балалар 48 бала (32,87%) ішінде 39 бала (26,71%) бала толық жазылумен, 6 бала (4,1%) сепсиспен асқынуы, 3 бала (2,05%) БӨД дамуымен аяқталды. 37 аптадан аса мерзімде туылған ұл балалар арасында 9 бала (6,16%): 7 бала (4,79%) толық емделумен, 2 бала (1,36%) сепсиспен асқыну байқалды, БӨД-ға өршу болмады. 22-29 аптасында туылған пневмониямен ауырған балалардың ішінде қыз балалар 20 саны (13,69%) болса: 14 бала (9,58%) толық жазылумен, 2 бала (1,36%) сепсиске өршумен, 4 бала (2,73%) БӨД дамуымен аяқталды. 30-36 аптасында туылған қыз балалар 34 бала (23,28%) ішінде 31 бала (21,23%) бала толық жазылумен, 1 бала (0,68%) сепсиспен асқынуы, 2 бала (1,36%) БӨД дамуымен

аяқталды. 37 аптадан аса мерзімде туылған қыз балалар 5 бала (3,42%) арасында: 4 бала (2,73%) толық емделумен, 1 бала (0,68%) БӨД дамуы байқалды (2 – сурет).



2-сурет. Пневмониямен ауырған балалардың гестация мерзіміне байланысты ауру ағымы.

Антибиотик резистенттілігін зерттегенде цефалоспориндер тобына – 2 – 1,4%, фторхинолон тобына – 2 – 1,4%, аралас яғни барлық топ антибиотиктеріне – 141 – 96,6%, жоқ болған – 1 – 0,6% резистентті болды. Антибиотик топтарына байланысты 3-ке бөліп қарастырдық. 1-ші топқа тек бір антибиотик тобына – 4 – 2,7%, 2-ші топқа 2 немесе оданда көп антибиотик тобына – 141 – 96,6%, 3-і топқа жоқ болған – 1 – 0,7% құрады.

Болжамы. Нәрестелердегі пневмония болжамы пневмония түрімен және жүргізілген емнің адекваттылығымен анықталады. Неонатальды пневмонияның болжамы қолайсыз салдары болуы мүмкін: шала туылған нәрестелерде - респираторлы дистресс-синдром (РДС); туылған кездегі гестациялық жасына қарамастан балаларда-классикалық РДС-ға морфологиялық жағынан ұқсас инфекциядан кейінгі облитеративті бронхиолит. Неонатальды кезеңде пневмониямен ауыратын балаларда бронх демікпесінің даму қаупі жоғары болуы мүмкін.

Қорытынды. Нәрестелерді емдеу нәтижелеріне қарай: толық емделіп шыққаны – 113 бала – 77,39%, бронх-өкпелік дисплазияға прогрессирленуі – 16 – 10,95%, сепсиске прогрессирленуі – 17– 11,64% құрайды. Осылайша, жаңа туған нәрестелердегі пневмониямен ауырған пациенттер контингентінің өзгеруіне байланысты патоморфозға ұшырайтын гетерогенді ауру. Жаңа туылған нәрестелердегі пневмонияны диагностикалау клиниканың деңгейі мен жабдықталуына байланысты және антенатальды және босанғаннан кейінгі қауіп факторларын, респираторлық және жалпы белгілерді, рентгенологиялық белгілерді, жүйелік қабыну реакциясы, бактериялық инфекция синдромының

маркерлерін және этиологиялық диагностикасының нәтижелерін анықтауға негізделген. Жаңа туылған нәрестелердің пневмониясын уақытылы диагностикалау, диагностикалық критерияларға негізделген түрде, толығымен емдеу негізі болып табылады.

Әдебиет.

1. Duke T., Neonatal pneumonia in developing countries, Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2005;90:F211-FF219, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.048108>
2. Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Ionov OV, Mostovoi AV, Ovsiannikov DYu. Dykhatel'nye rasstroistva u novorozhdennykh. Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. NN Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
3. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017;4(18):133-48 [Antonov AG, Baibarina EN, Balashova EN, et al. Vrozhdennaia pnevmonia (klinicheskie rekomendatsii). Neonatologiya: novosti, mnenia, obuchenie. 2017;4(18):133-48 (in Russian)].
4. Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017;3(17):39-49 [Khuven TA, Polin RA. Pnevmonia. Neonatologiya: novosti, mnenia, obuchenie. 2017;3(17):39-49 (in Russian)].

Т.О. БЕРДАЛЫ, Б.Д. АБЕКЕНОВ, Ч.А. ТУРСБЕКОВ, Б.Т. САКЕНОВ,
А.А. САГЫМБАЕВА

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПОСПАДИИ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан.

Актуальность. Гипоспадия – распространенное врожденное заболевание, которое встречается примерно у 1 из 200 до 1 из 300 новорожденных. Гипоспадия определяется неполноценным развитием уретральной губчатой ткани и вентральной части вместе с нарушением нормальной эмбриологической коррекции изгиба полового члена [1,2]. Гипоспадия представляет собой непрерывный спектр нарушений, и в большинстве случаев наблюдается неправильное место расположения уретрального отверстия на теле полового члена, мошонке или промежности соответственно (Рис. 1). Существует более 300 различных хирургических методов для лечения гипоспадии, однако частыми осложнениями при этом являются образование свищей и стриктуры в уретре [3]. Многие

исследователи считают, что основными причинами этих осложнений являются вариабельность клинических форм гипоспадии и разнообразие методов хирургического лечения данного порока [4,5].

Цель исследования. Провести анализ результатов и осложнений оперативного лечения гипоспадии у детей.

Материал и методы исследования. За период с января 2022 года по декабрь 2022 года в урологическом отделении Научного центра педиатрии и детской хирургии на стационарном лечении находились 87 детей с различной формой гипоспадии и послеоперационными осложнениями. Возраст детей на момент обращения составил от 1 года до 13 лет. Средний возраст детей 4 года. С головчатой формой гипоспадии прооперировано 4,6% (4 детей), с венечной формой – 3,4% (3 ребёнка), со стволовой формой – 34% (30 детей), с пеномошоночной формой – 33% (28 детей), с мошоночной формой – 8% (7 детей), с промежностной формой – 7% (6 детей), с другой формой – 10% (9 детей) (Таблица 1).

форма гипоспадии	количество детей	
	абсолютно	%
головчатая	7	6,09
стволовая	30	34,48
мошоночная	35	40,22
промежностная	6	6,89
гипоспадия без гипоспадии	9	10,34
всего	87	

Таблица 1. Количество детей находившейся на стационарном лечении с гипоспадией.

Результаты исследования и обсуждение. Все пациенты были прооперированы по различным методикам на разных этапах. Операция по устранению свища уретры перемещенным лоскутом выполнена у 9,2% (8 детей), меатопластика у 3,5% (3 детей), одноэтапная коррекция гипоспадии у 42,5% (37 детей), двухэтапная коррекция гипоспадии у 44,8% (39 детей). Полное выздоровление отмечено у 43% (37 детей), 16% (14 детей) готовятся на следующий этап лечения. В 41% случаев (36 детей) нами были выявлены послеоперационные осложнения. Полным выздоровлением мы считали полное устранение искривления полового члена, наружное отверстие уретры на вершине головки полового члена диаметра, свободно пропускающее катетер Ch8 – 10, мочеиспускание прямой струёй, отсутствие мочевого свища.

Одноэтапная коррекция гипоспадии по Тирша-Дюплея была выполнена у 40,2% (35 детей) с дистально-передней, промежаточно-средней

гипоспадией, у 2,3% (2 детей) - при проксимально-задней форме гипоспадии. При дистально-передней, промежуточно-средней гипоспадии выявили уретральные свищи у 27% (10 детей), у 2,7% (1 ребенка) - стриктуру уретры. У 2-х детей (2,3%) с проксимально-задней формой гипоспадии, оперированных по одномоментной методике, развились осложнения: у первого - стриктура уретры, у второго - свищи уретры.

Двухэтапная коррекция гипоспадии по Тирша-Дюплея выполнена у 44,8% (39 детей) с диагнозом мошоночная форма гипоспадии. Из них послеоперационные осложнения развились у 18 детей (46%) – образование свищей уретры, у 2 детей (5%) – стриктура уретры, у 3 детей (8%) – расхождение уретры.

В исследовании Erin R. McNamara (2016) послеоперационные осложнения при лечении проксимальных форм гипоспадии достигали 53%. Наиболее часто наблюдались свищи уретры. Доля осложнений повышается при использовании свободного трансплантата в уретропластике [6].

Метод, используемый при проксимальной гипоспадии, развивался, но до сих пор нет единого мнения относительно наилучшего варианта лечения. До середины XX века большинство операций по поводу проксимальной гипоспадии выполнялись поэтапно [8]. Duplay, описавший три этапа лечения гипоспадии, в конечном итоге добился своего и провёл первую успешную коррекцию в пять этапов [7]. Одноэтапный подход вошел в моду в 1960-х годах. Horton и Devine описывают свою процедуру с использованием препуциального трансплантата для неоуретры [9]. Одноэтапная методика была усовершенствована с появлением описания Duckett в 1980 году – операция поперечным лоскутом препуциального островка по поводу тяжелой гипоспадии [10].

В последующие годы хирурги пересмотрели поэтапный подход, внося изменения и ссылаясь на улучшенные косметические и функциональные результаты [11,12]. Во всемирном исследовании 2016 года детские урологи, хирурги и пластические хирурги 43,3%, 47,7% и 76,6% провели 2-этапную пластику при пеноскротальной, мошоночной и промежностной гипоспадии соответственно. По данным Springer A., у хирургов моложе 51 года эти проценты были еще выше, что указывает на изменение хирургических тенденций в сторону 2-этапной коррекции [13].

Выводы. В данном исследовании были обнаружены различные осложнения после операций по коррекции гипоспадии, включая уретральные свищи и стриктуры уретры, которые оказались наиболее распространенными. Эти осложнения наблюдались как после одноэтапной, так и после двухэтапной коррекции гипоспадии. Фактически, количество послеоперационных осложнений в виде уретральных свищей было выше при одноэтапной методике при коррекции проксимальных форм гипоспадии, нежели при двухэтапной методике по Тирша-Дюплея. Следовательно, можно сделать вывод о преимуществе двухэтапной методики при проксимальных формах гипоспадии и выраженном искривлении полового члена.

Осложнения в виде образования стриктуры уретры, судя по всему, обусловлены большим протяжением неоуретры и техническим несоблюдением диаметра. Хотя большинство пациентов смогли полностью выздороветь, некоторым все же потребовался дополнительный этап лечения.

Сравнение с другими исследованиями показало, что процент осложнений в нашем исследовании был сопоставим с результатами других авторов. За последние годы наблюдается тенденция к увеличению популярности двухэтапной коррекции гипоспадии. Это указывает на изменение хирургических подходов и стремление к улучшению результатов лечения.

Литература.

1. Baskin L.S., Ebbers M.B. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J. Ped. Surg.*, 2006. № 41. – P. 463 – 472.
2. Baskin LS, Colborn T, Himes K. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001; 109:1175 - 83.
3. Snodgrass W., Villanueva C., Bush N.C. Duration of follow-up to diagnose hypospadias urethroplasty complications // *J. Pediatr. Urol.* 2014. Vol. 10 (2). P. 208–211.
4. Переверзев А.С., Закленевец Е.И., Кузьминский Р.Ю. Актуальные проблемы детской урологии. Харьков: Факт, 2000. 265 с.
5. Ziada A., Hamza A., Abdel-Rassoul M. et al. Outcomes of hypospadias repair in older children: a prospective study // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. P. 2483–2485.
6. Erin R. McNamara, Anthony J. Schaeffer, Tanya Logvinenko, Catherine Seager, et. al. Management of Proximal Hypospadias with 2-Stage Repair: 20 Year Experience. [PubMed: 25963188].
7. Duplay, S. *Archives Generales de Medecine.* May 1. 1874 De l'hyposadias perineo-scrotal et de son traitement chirurgical; p. 613-657.
8. Lambert SM, Snyder HM 3rd, Canning DA. The history of hypospadias and hypospadias repairs. *Urology.* 2011; 77(6):1277–83. [PubMed: 21497381].
9. Devine CJ Jr. Horton CE. A one stage hypospadias repair. *J Urol.* 1961; 85:166–72. [PubMed: 13722372].
10. Duckett JW Jr. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. *Urol Clin North Am.* 1980; 7(2):423–30. [PubMed: 7404875].
11. Bracka A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol.* 1995; 76(Suppl 3):31–41. [PubMed: 8535768].
12. Retik AB, Bauer SB, Mandell J, et al. Management of severe hypospadias with a 2-stage repair. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 2):749–51. [PubMed: 8022010].
13. Springer A, Krois W, Horcher E. Trends in hypospadias surgery: results of a worldwide survey. *Eur Urol.* 2011; 60(6):1184–9. [PubMed: 21871708].

- histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 67, n. 4, p. 495. e1-495. e17, 2019.
3. RUGGIERI, Martino et al. Neurocutaneous melanocytosis (melanosis). Child's Nervous System, v. 36, n. 10, p. 2571-2596, 2020.
4. Meshram G. G., Kaur N., Hura K. S. Giant congenital melanocytic nevi: an update and emerging therapies // Case Rep Dermatol. — 2018. — № 1. — P. 24–28.[ССЫЛКА](#)
5. Всемирная организация здравоохранения. Пороки развития // Информационные бюллетени. — 2020.[ССЫЛКА](#)

Н.Ж. ЖАБДЫҚБАЙ, С.Г. АНОХИНА

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С 2018 ПО 2022 ГОДЫ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Казахстан

Актуальность. Актуальность изучения структуры и распространенности ВПР (далее - ВПР) во многом обусловлена ростом данной патологии среди детского населения. По данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается 4 - 6% детей с ВПР, летальность от ВПР при этом составляет 30 - 40%. Среди новорожденных частота ВПР, выявляемых сразу после рождения, составляет от 2,5 до 4,5%, а с учетом нарушений, выявляемых в течение первого года жизни, достигает 5%. В течение 1-го года жизни 25% всех случаев гибели детей вызваны врожденными пороками развития [1]. При этом, по данным Кулакова В. И. [2], E. N. Whitby et al. [3], влияние врожденных аномалий на общую структуру младенческой смертности возрастает с каждым годом. В структуре причин младенческой смертности в Республике Казахстан ВПР составляют до 25% [4]. Среди заболеваний, обуславливающих возникновение инвалидности, на долю ВПР приходится 28% [5]. Снижение младенческой смертности и уменьшение первичной детской инвалидности определены Правительством РК в качестве приоритетных задач в сфере охраны здоровья матери и ребенка, поэтому проведение эпидемиологического мониторинга ВПР должно обеспечивать возможность отслеживания изменений распространенности ВПР с течением времени, позволять оценивать эффективность как популяционного пренатального скрининга, так и эффективность профилактических программ.

Цель исследования. Медико-статистический анализ показателей распространенности, динамики и структуры врожденных аномалий развития у детей, получивших стационарное лечение в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (далее - НЦПДХ).

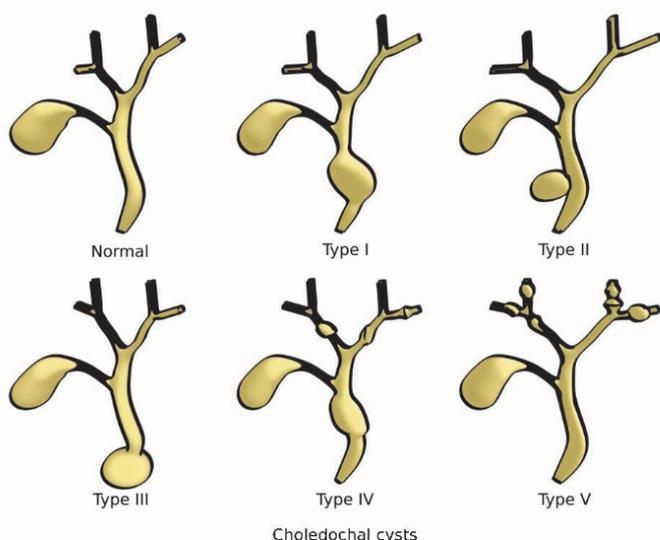
Материалы и методы исследования. Проанализированы статистические данные информационных систем Министерства

БАЛАЛАРДАҒЫ ЖАЛПЫ ӨТ ЖОЛДАРЫНЫҢ КИСТАСЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІ

Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы «АҚ»
Алматы қ., Қазақстан

Өзектілігі. Жалпы өт жолының кистасы – туа пайда болған өт жолдарының бітелуіне, бауырдың билиарлы циррозына алып келетін жалпы өт жолдарының кеңеюі. Жалпы туа пайда болған ақаулар арасында өт жолдарының кистасының кездесуі 1:15000 қатынасты құрайды. Азия елдерінде бұл паталогия жиі кездеседі [1]. Хирургияда қолданылатын жалпы өт жолдарының кистасының F. Alonsoi-Lej Тодани бойынша 5 түрлі өзгерісін атап көрсетеміз (1-сурет):

- I тип кең таралған. Жалпы өт жолының диффузды немесе сегментарлы кеңеюімен жүреді;
- II тип бауырдан тыс өт өзегінде болатын шынайы дивертикул;
- III тип (холедохоцеле) жалпы өт өзегі мен ұйқы безі түйіскен жердегі кеңістіктің ұлғаюы;
- IV тип бауырдан тыс өт жолдарын немесе бауыр ішінде оқшауланып орналасқан көлемді кисталар;
- V тип (Кароли ауруы) бауыр ішін қамтитын солитарлы немесе бірнеше кисталар.



1-сурет. Жалпы өт жолдары кистасының классификациясы

Бұл ақауды емдеу жолы тек қана хирургиялық. Жалпы өт жолдарының кисталарын хирургиялық емі бірнеше әдістерді қамтиды. Таңдау әдісіміз толық кистэктомиядан кейін Ру бойынша гепатикоеюноанастомоз, өйткені цистодуоденоанастомоздан кейін дуоденогастральды рефлюкс дамуы мүмкін [2]. Бұл хирургиялық әдіс оң жақ қабырға астылық лапаротомия арқылы

жасалады. Бұл мақалада біз балалардағы жалпы өт жолдарының торсылдақтарын хирургиялық емдеу нәтижелерін, хирургиялық емнен кейін жақын және алыс уақыт ішінде ауру тарихын ретроспективті талдау негізінде береміз.

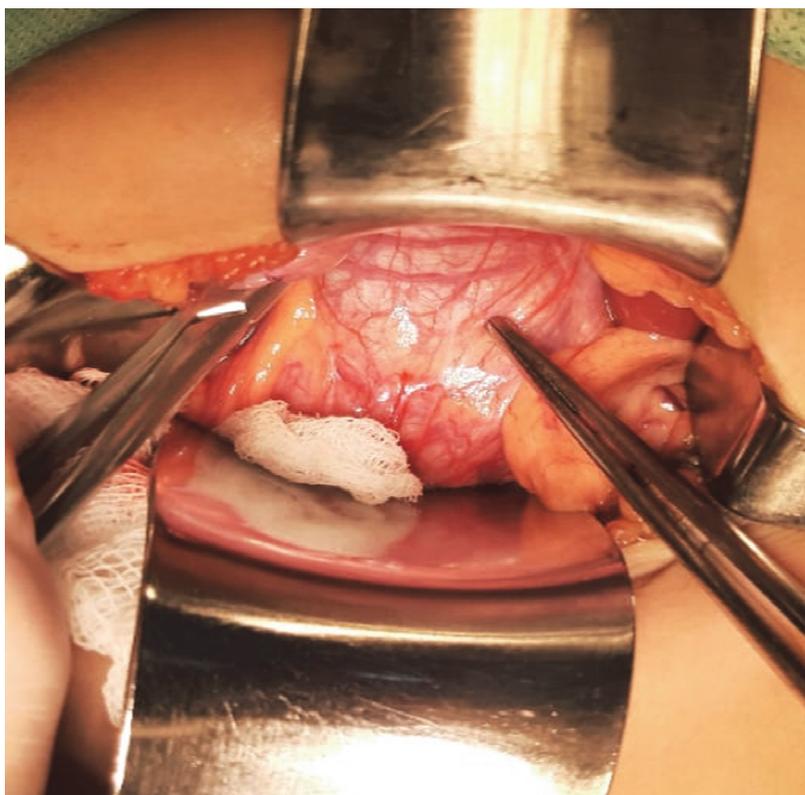
Мақсаты. Ғылыми зерттеудің мақсаты - балалардағы жалпы өт жолдарының кисталарын емдеуде толық кистэктомиядан кейін Ру бойынша гепатикоеюноанастомияның техникалық аспектілерін ұсыну және осы отаның тиімділігін алдын-ала бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 2021 жылдың қаңтары мен 2023 жылдың мамыры аралығында Педиатрия және Балалар Хирургиясы ғылыми орталығының №1-хирургиялық бөлімінде «жалпы өт жолдарының кистозды трансформациясы» диагнозы қойылған 31 науқас алынды. Олардың 9 (29,1%) ұл бала болса, 22 (70,9%) қыз бала. Балалардың 23-не дәстүрлі кистэктомия, гепатикоеюностомия жасалды, 8 балаға оперативті ем жасалмады: 1(12,5%) науқаста қосымша тексеру кезінде суправентрикулярлық экстрасистоланың түрі бойынша жүрек ырғағының бұзылуы диагнозы қойылды (отаға қарсы көрсетілім); 1 (12,5%) науқаста ата-анасы отадан бас тартты; 2 (25%) науқасқа ота бұрын жасалған, сол себепті тексерілуге және консервативті емге түсті; 1 (12,5%) пациентте қосымша тексеруге кезінде диагноз бауырдың жалған кистасына өзгертілді; 3 (37,5%) науқас жедел респираторлық ауруға байланысты амбулаториялық емге ауыстырылды тұрғылықты мекен жайы бойынша, оның ішінде 2 науқас болашақта оперативті емге госпитализацияланды. Ота жасалған 23 пациенттің 5 (21,7%) ұл бала, 18 (78,3%) қыз бала. Олардың 10-да (43,5) жалпы өт жолдарының кистасына іштің ауырсынуына байланысты іш қуысының ультраддыбыстық зерттеуі (УДЗ) кезінде диагноз қойылды; 4 (17,4%) пациентте ұрықтың УДЗ пренатальды анықталды; 7 (30,4%) пациентте сарғаю бойынша тексерілу кезінде (оның ішінде 6-да холангиттің зертханалық белгілері бар, қабылдау кезінде орташа есеппен жалпы билирубин деңгейі 151,1 мкмоль/л, шығару кезінде орташа есеппен 50,5 мкмоль/л); профилактикалық тексеру кезінде 2 (8,7%) пациентте іш қуысының УДЗ кезінде анықталды. Ота кезінде науқастардың орташа жасы 4,8 жыл. Ота алды тексеру кешені құрайды: жалпы клиникалық қан, несеп талдаулары; іш қуысы мүшелерінің УДЗ; іш қуысы мүшелерінің рентгендік контрастты компьютерлік томографиясы; соңғы жылдары холангиография режиміндегі магниттік-резонанстық томография тексерісі жақсы нәтиже беруде; мамандардың тексеруі. Отаға дейінгі дайындық кешені келесі іш шараларды қамтиды: холангит, панкреатит, билирубин деңгейінің жоғарылауы бар балаларда тексеріс көрсеткіштерін қалыпқа келгенге дейін антибиотикалық терапия, ферментке қарсы дәрі-дәрмектер, дезинтоксикациялық терапиясы, гепатопротекторлар, диеталық терапия, операциядан 1-2 күн бұрын, тазарту клизмалары тағайындалады [3]. Ота оң жақтық қабырға асты көлденең лапаротомиядан жасалды. Алдымен ревизия жүргізіледі, содан кейін қажет болған жағдайда операция ішілік холецистохолангиография жасалады (5 жағдайда жасалған) (2-сурет).



2-сурет. Отаішілік холецистохолангиография

Холецистэктомияға дайындық ретінде алдын ала өт қабы артериясы табылып, тігіліп, байланып, кесіліп, өт қабы түбінен бастап ажыратылу жүргізіледі. Содан кейін кистаны дистальды бөліктен бастап ажырату жүргізіледі. Киста қоршаған тіндерден (он екі елі ішек, ұйқы безі, қақпа венасы, бауыр артериясы) аса мұқияттылықпен бөлініп алынды (3-сурет).



3-сурет. Жалпы өт кистасының кистасының отаішілік суреті

Жалпы өт жолдарының дистальды ұшы он екі елі ішекке енген жерінде кесіліп, түйіндік тігіспен тігілді. Әрі қарай жалпы өт жолдарының проксимальды бөлігін жалпы бауыр жолдарына дейін ажыратылды, содан кейін өт қабымен бірге кешенді түрде кистэктомия жасалды. Әрі қарай, бауыр

жолдарын өт қалдықтарынан тазалау үшін физиологиялық ерітіндімен тазарту жүргізіледі. Содан кейін оқшауланған ащы ішекте Ру бойынша гепатико-еюноанастомоз жасалады. Ішек анастомозы бір қатарлы түйіндік тігістермен жүзеге асырылды. Ота соңы бауыр асты аймағында түтікті дренаж қоюмен аяқталды.

Нәтижелер және талқылау. Отаның ұзақтығы 120-240 минутты құрады, орташа есеппен 167,5 мин. Отадан кейінгі кезеңде балалар жан сақтау бөлімінде 1 күннен 6 күнге дейін болды, орташа есеппен 3 күн. Отадан кейінгі кезеңде толық парентеральды тамақтану орта есеппен алғашқы 2 күнде болды. Олардың ішінара энтеральды жүктемесі орта есеппен 3 күннен бастап мүмкін болды. Толық энтеральды жүктеме орташа есеппен 6 күннен басталды. Ауруханаға жатқызу ұзақтығы орта есеппен 16,9 тәулікті құрады. Бауыр асты аймағынан түтікті дренажды алып тастау іш қуысының УДЗ-нен кейін 5-7 тәулікке жүргізіледі. Зерттеу кезеңінде мәліметтерде өлім-жітім және операциядан кейінгі асқынулар байқалмады. 6 айдан 1 жылға дейінгі катанамнезде іш қуысының УДЗ шағым жоқ. Гистологиялық зерттеу жүргізу кезінде 23 пациентте: 7 (30,5%) жағдайда құрылымдық өзгерістер анықталмады, 2 (8,7%) жағдайда холедох пен өт қабының қабынуы байқалды; 2 (8,7%) жағдайда оқшауланған холангит; 3 (13%) жағдайда оқшауланған холецистит (оның ішінде 1-де өт жолының қабырғасы куб тәрізді эпителиймен қапталып кеңейген); 1-де (4,3%) холедох пен өт қабының қабырғасының липоматозы, ал 1-де (4,3%) тек өт қабының оқшауланған липоматозы; 2-де (8,7%) өт қабының аденомиоз фокустары мен шырышты қабат эпителийінің гиперплазиясы, ал басқа 2-де (8,7%) холедохтың шырышты қабаты бір қабатты жалпақ эпителиймен қапталып өт қабының құрылымы бұзылған; 1 (4,3%) жағдайда өт жолының кистасының қабырғасында өт қабының құрылымдық өзгеріссіз жүйке талшықтарының гипертрофиясы байқалды; 2 (8,7%) жағдайда холедох құрылымдық өзгеріссіз кездегі өт қабының құрылымы бұзылған анықталды.

Қорытынды. Біздің тәжірибеміз және бірқатар авторлар мақаласына сүйене отырып жалпы өт жолының кистасын хирургиялық емдеу кезінде холедох кистасын толық экстрипациялау және Ру бойынша гепатико-еюноанастомозымен бірге холецистоэктомия міндетті екенін көрсетті. Отадан кейінгі асқынулардың жиілігіне байланысты бұл отаны жоғары мамандандырылған медициналық мекеде және тәжірибесі мол хирургтар тобы жүргізуі міндетті [5]. Біздің зерттеуімізде хирургиялық емдеуден кейінгі соңғы 3 жыл ішінде асқынулар байқалмады. Хирургиялық емдеу әдісін дұрыс таңдау әр түрлі асқынулардың алдын алу болып табылады [4].

Әдебиет.

1. Chowbey P.K., Katrak M.P., Sharma A. et al.//J.Laparoendosc. Adv.Surg. Tech.A. - 2002 – Vol.12. N3. – P. 217-221.
2. Хирургическое лечение кист общего желчного протока у детей. А.Е. Машков, В.Г. Цуман, В.И. Щербина, Г.А. Сташук, З.И. Полянская, Д.А. Пыхтеев, Э.А. Семилов, Е.А. Ермилова. © коллектив авторов, 2013 УДК 616.367-006.2-089.

3. Лапароскопическая коррекция кисты холедоха у детей. К.К. Божедонов, В.А. Саввина, А.Р. Варфоломеев, Н.Е. Петрова, А.Ю. Тарасов, В.Н. Николаев. Якутский Медицинский Журнал, 2017.

4. Кистозная трансформация общего желчного протока в сочетании с мальротацией у ребенка. Калабаева М.М., Елибаев Б.А. Ахпаров Н.Н., Журнал Педиатрия и детская хирургия, 2016.

Оперативное лечение кисты холедоха и коррекция сопутствующей патологии у детей. Г.М. Лукоянова., В.П. Обрядов., П.П. Потехин., В.Е. Шеляхов., Г.Ю. Цирдава., Е.А. Рожденкин. УДК 616.367---006.3---089----053.2+616----08

Ш.Е. КАСЕНОВ, К.Э. ХАИРОВ, М.М. КАЛАБАЕВА, К.М. АХТАРОВ,
Н.Б. АФЛАТОНОВ, А.Б. АТАШЕВ

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Под термином «Портальная гипертензия» (ПГ) подразумевается повышение давления в воротной вене из-за обструкции кровотока на любом её участке. Воротная вена является коллектором венозных сосудов, собирающих кровь из органов поддиафрагмальной части пищеварительной системы: тонкого и толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, а также селезенки; проникает в печень в области ворот, а затем мощно ветвится в её паренхиме [1].

ПГ делится на 3 группы: *пресинусоидальную (внепеченочная), синусоидальная (внутрипеченочная) и постсинусоидальная (надпеченочная)*. В основе такого деления лежат патологические процессы, не приводящие к печеночной недостаточности при пресинусоидальной ПГ и приводящие к печеночной недостаточности при печеночной и надпеченочной ПГ [2].

Принято разделять портальную гипертензию по уровню блока портальной системы:

***подпеченочный блок** - тромбоз воротной вены, врожденная аномалия воротной вены, сдавление воротной вены опухолью, воспалительными (панкреатит) процессами панкреатобиллиарной области;

***тромбоз селезеночной вены** с развитием варикозного расширения вен кардиального отдела и дна желудка;

***внутрипеченочный блок** - цирроз печени, опухолевое, паразитарное поражение печени, фиброз печени, травмы печени, кистозные образования печени, гемангиомы печени;

Ж.Қ. ҚАЗЫХАН¹, К.Э ХАИРОВ¹; М.М ҚАЛАБАЕВА¹; Қ.С. ӘШІРБАЙ¹,
Э.Б, АЙТБАЕВА², Н.Р. ШИЛАНБАЕВ¹

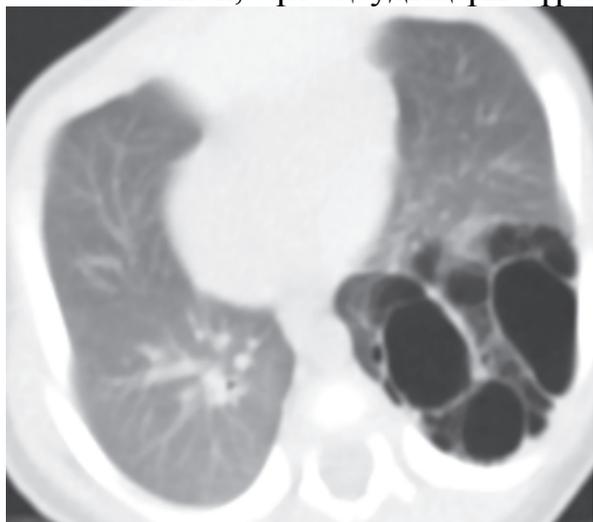
ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ӨКПЕНІҢ ТУА БІТКЕН КИСТОЗДЫ АДЕНОМАТОЗДЫ МАЛЬФОРМАЦИЯСЫ

¹ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы АҚ

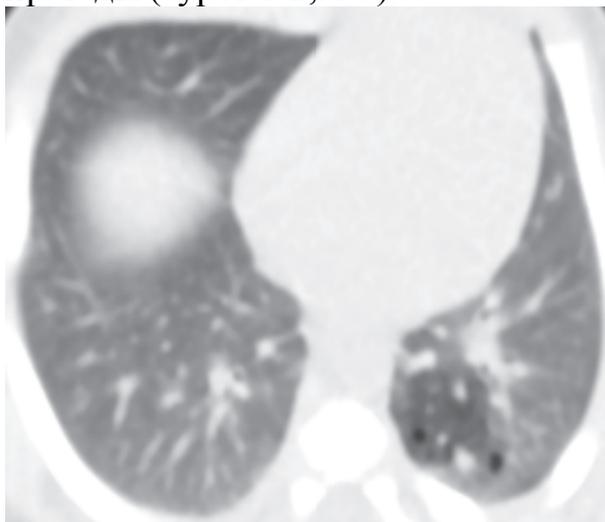
² Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті АҚ
Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Өкпенің туа пайда болған ақаулары нәрестелер өлімі мен аурушандығы бойынша 20,1% құрайды [1]. Авторлардың пікірінше, өкпенің барлық ақауларының ішінде өкпенің кистоздық ақауы (ӨКА) 50-75% құрайды [2]. Бұл сирек кездесетін патология өз кезегінде, өкпеде әр түрлі өлшемдегі кисталардың пайда болуымен терминальды бронхиолаларда шамадан тыс пролиферация болуы нәтижесінде пайда болады [3]. Бұл ақаудың кездесу жиілігі 25000-35000 нәрестенің арасында тек 1 жаңа туған нәрестеге қатынасы.

Негізінен, бұл ақаудың үш түрін ажыратады (сурет 1-2, 4-5):



I түрі ӨКА

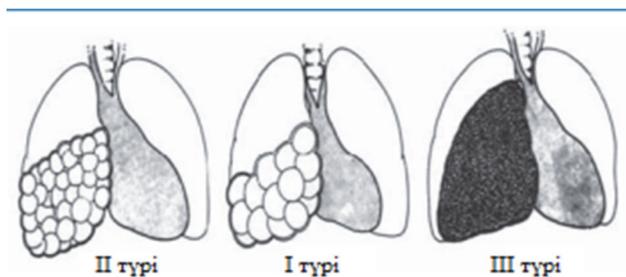


II түрі ӨКА

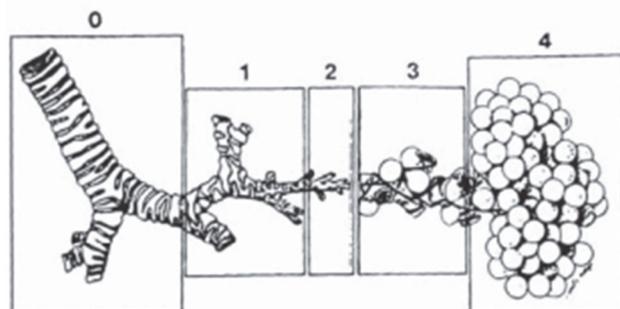
I. Диаметрі 2 см үлкен тіндік элементтері бар, қалыпты альвеолаға ұқсас бір немесе бірнеше кисталар (Сурет 1);

II. Диаметрі 1 см кішкентай және бронхиоламен мен альвеола көлеміне сәйкес көптеген кисталар (Сурет 2);

III. Көкірекаралықтың ығысуымен кең көлемді өкпенің кистозды емес зақымдалуы және кеуде қуысының ығысуымен зақымдалу[4-6].



Сурет 4. J. T. Stoker және қосымша авторлардың классификациясы бойынша туа пайда болған ӨКА (1977)



Сурет 5. J. T. Stoker классификациясы бойынша өкпенің туа пайда болған мальформациясы (2002)

Өкпенің антенатальды даму ақауын анықтамау жедел респираторлық жетіспеушілік синдромымен жүретін әртүрлі патологиялық жағдайлармен бірге пайда болғандықтан постнатальды кезеңде кистоздық ақауларды диагностикалауда қиындықтар тудырады. Клиникалық түрде ауру респираторлық дистресс синдромына тән белгілермен көрінеді: тыныс жеткіліксіздігі, еңтігу, цианоз және гипоксемия. ӨКА емдеуде зерттеушілердің көпшілігі зақымдалған өкпенің үлесін кесіп алып тастау қажеттілігін көрсетеді, бірақ отаның көрсеткіштері мен мерзімі туралы консенсус жоқ [5,6].

Зерттеу мақсаты. Өкпенің киста аденаматозды диагнозымен туылған нәрестелердің хирургиялық еміне анализ жасау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Жаңа туылған нәрестелерге арналған неонатология және неонатальды хирургия бөлімінде 2017-2021 жылдар аралығында ӨКА анықталған 37 нәресте емделді. Оның ішінде: ұл бала - 25 (67%), қыз бала - 12 (33%).

Антенатальды кезеңде барлық жүкті әйелдер скринингтік ультратрадыбыстық зерттеулерден (УДЗ) түгелімен өткен. Алайда 37 (100%) жүкті әйелге өкпенің киста аденаматозды мальформация диагнозы қойылды. Бұл ақауларды анықтау уақыты жүктіліктің 21-мен 34-ші аптасы аралығына сәйкес келген. Жүкті әйелдерді УДЗ кезінде құрсақтағы нәрестенің - 3 (7,8%) туа біткен жүрек ақауы анықталған.

Туылу барысында шала туылған нәрестелер саны 4 (10,8%). Осы 4 нәрестенің ішінде 1-і 26 аптасында 986 грамм болып босанған, экстримальды жүктіліктің босану мерзімі, ал 2 нәресте жүктіліктің 29 аптасында 903-1460 грамм болып өмерге келген, төртінші шала туған нәресте 34 аптада 2040 грамм болып өмір есігін ашқан. Перзентханада жаңа туған нәрестелердің жағдайлары бағаланып, кеуде мен іш қуысының жалпы рентгенографиясы

жасалынды. Тыныс жеткіліксіздігі клиникасы бар нәрестелер және объективті көрсеткіштерінде ентигу, кеуде бұлшықеттердің тыныс алуы бар нәрестелер ылғалды оттегіге қосылған. Нәрестелер 24 сағат және 1 аптаның ішінде перзентханадан Педиатрия және Балалар хирургиясы ғылыми орталығының (ПБХҒО) неонатология және неонатальды хирургия бөлімшесіне жатқызылды. ПБХҒО-да инструментальды (кеуде қуысының рентгенографиясы мен іш қуысының УДЗ, эхокардиография, алтын стандартты компьютерлік томография, емдік бронхоскопия) және клинико-лабораториялық зерттеулер мен тексерулер толығымен жүргізілді.

Жалпы 37 (100%) нәрестенің ішінде: 10 нәрестеге (27%) өкпенің киста аденаматозды мальформация I тип диагнозы қойылған; 16 нәрестеге (43,24%) өкпенің киста аденаматозды мальформация II тип диагнозы қойылған; ал 3 (8%) нәрестеге өкпенің киста аденаматозды мальформация III тип диагнозы қойылған. Туа пайда болған өкпе секвестрация ақауы бойынша 7 (18,9%) нәресте анықталған. Өкпе эмфизема диагнозымен 1 (2,7%) нәресте. Және де айта кетерлік жайт осы 37 нәрестелердің ішінде оң жақ өкпенің зақымдану саны мен пайызы- 14 нәресте (37,8%).

Оң өкпенің туа пайда болған I, II, III типті киста аденаматозды мальформациясы анатомиялық орналасуы:

Жоғары бөлік – 4 нәресте (28,57%);

Ортаңғы бөлік – 4 нәресте (28,57%);

Төменгі бөлік – 6 нәресте (42,8%).

Сол жақ өкпенің зақымдану саны мен пайызы- 15 нәресте (40,5%):

Жоғары бөлік – 6 нәресте (40%);

Төменгі бөлік – 9 нәресте (60%).

Оң өкпенің туа пайда болған секвестрация мальформациясының анатомиялық орналасуы бойынша 3 (8,1%) нәресте:

Жоғары бөлік – 1 нәресте (33,3%);

Ортаңғы бөлік – 1 нәресте (33,3%);

Төменгі бөлік – 1 нәресте (33,3%).

Сол жақ өкпенің зақымдану саны мен пайызы- 5 нәресте (13,5%):

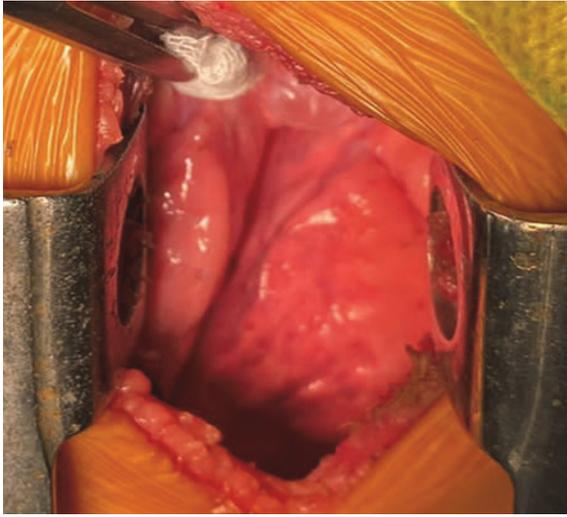
Жоғары бөлік – 2 нәресте (40%);

Төменгі бөлік – 3 нәресте (60%).

Осы орайда 37 нәрестелердің ішінде 14 (37,8%) нәрестеге торакотомиялық ота, кеуде қуысын дренаждау жасалды. Сол жақтық торакотомия 7 нәресте (50%), Оң жақтық торакотомия 7 нәресте (50%).

Ота барысында алынған материал гистологиялық тексеріс жүргізіліп, диагноз қоюда оң нәтижесін берді.

Отаға жасауға негізгі көрсеткіштердің бірден бірі: ентигу; респираторлы ацидоз; тыныс жетіспеушілігі 1-2 дәреже; компьютерлі томографиядағы өзгерістер: өкпенің киста аденаматозды мальформациясы II тип, кеуде қуысының ығысуымен. Отадан кейінгі кезеңде барлық нәрестелер 2-5 сағат көлемінде өкпенің жасанды аппаратынан шешіліп, спонтанды тыныс алуға ауыстырылды. Кеуде қуысындағы түтікше 1 аптаның ішінде алынып отырды.



Интраоперативтік ОКА



Макропрепарат

Осы 5 жылдық статистика бойынша біздің ғылыми орталықта 14 нәрестеге ота жасалынды. Соның ішінде 1 нәрестеге ота жасалған кезінде кан кету байқалып, қайта отаға алынды. Ота барысында сол жақ өкпенің жоғарғы бөлігінің геморрагиялық инфаркті анықталып (гистология бойынша) жоғарғы бөліктік лобэктомия отасы жасалынды. Бақылаудағы нәрестелерде қайтыс болу фактілері орын алмады.

Қорытынды. Осылайша, (ОКА) өкпенің салыстырмалы түрде сирек кездесетін туа біткен ақауы болып табылады. Егер ол пренатальды диагноз қойылмаса, өмірдің алғашқы күндерінен бастап диагноз қою өте қиын мәселе. Жаңа туған нәрестелерде респираторлық дистресс синдром негізгі клиникалық көрінісі болып табылады. Динамикалық кеуденің рентгенографиясы және өкпенің компьютерлік томографиясы дұрыс диагнозды уақтылы қоюға мүмкіндік береді. Неонатальды кезеңде ауыр дамыған өкпенің туа пайда болған патологиясын жою отасы - бұл кеуде ішілік шиеленістің себебін жою ғана емес, сонымен қатар өкпенің сау аймақтарының толық дамуына және асқынулардың дамуын болдырмауға ықпал ететін патогенетикалық негізделген емдеу әдісі. Отадан кейінгі кезеңде өкпенің кистоздық ақауы бар науқас балалар ұзақ мерзімді диспансерлік бақылауды қажет етеді.

Әдебиет.

1. Karavaeva SA, Nemilova TK, Kotin AN, Patrikeeva TV, Starevskaya SV, Il'ina NA, Borisova NA. Diagnostics and treatment of congenital malformations of the lung and mediastinum in newborn children and infants. Vestn Khirurgii Im II Grekova. 2015;174(1):40- 42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22943115> (in Russ.).
2. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. Lung India. 2013 Jul-Sep;30(3):215-18. doi: 10.4103/0970- 2113.116272.
3. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. Am J Med Genet A. 2006 Jan 15;140(2):151-55. doi: 10.1002/ ajmg.a.31031.

4. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977 Mar;8(2):155-71. doi: 10.1016/S0046-8177(77)80078-6.
5. Galiagina N.A., Khaletskaya O.V. Iskhody vrozhdennykh kistozykh mal'formatsii legkikh u detei i taktika ikh vedeniia v zavisimosti ot osobennosti klinicheskogo techeniia. Sovr Tekhnol v Meditsine. 2014; 6(2):77-84. URL <https://elibrary.ru/item.asp?id=21642653> (in Russ.).
6. Stashuk GA, Vishnyakova MV, Shcherbina VI, Zakharova MO. Congenital adenomatoid lung type 1 malformation in a newborn. Al'm Klin Meditsiny. 2015;(43):127-130. doi: 10.18786/2072-0505-2015-43-127-130 (in Russ.).

Н.Ә. ҚҰРБАНБЕКОВ, М.Б. СУЛЕЙМЕНОВ, Ж.М. СЕМБИЕВА

НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ОРТАЛЫҚ КӨКТАМЫРЛАРЫН УДЗ АППАРАТЫ КӨМЕГІМЕН КАТЕТЕРИЗАЦИЯЛАУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ
Алматы, Қазақстан

Өзектілігі. Заман талабына сәйкес ультрадыбысты зерттеу анестезиолог-реаниматологтың күнделікті тәжірибесінің құралына айналуға. Сол тәжірибелердің ішінде: магистралды көктамырларды катетеризациялау, мониторинг мақсатында, диагностикалық мақсатта артерияларды катетеризациялау да кіреді. Катетеризация - дәрілік заттарды жіберуге, парентералды тамақтандыруға, қан анализдерін алуға, гемодинамикалық мониторинг жасауға, экстракорпоралды детоксикация әдістерін, ұзақ мерзімді қарқынды инфузиялық емді жүзеге асыруға арналған манипуляция. Нәрестелерде ауыр жағдайларда және де экстремальді төмен салмақпен туылған нәрестелерде тұрақты қантамырлық қолжетімділікті қамтамасыз етеді. Орталық көктамырды катетеризациялау техникалық тұрғыдан орындалуы қиын манипуляциялардың бірі. Анатомиялық ерекшеліктерін ескере отырып, нәрестелерге орталық көктамырды катетеризациялауды тәжірибелі және жоғары білікті анестезиолог-реаниматолог дәрігер жүзеге асыруы керек. Себебі, әдебиеттерге сүйенсек нәрестелерде мүмкін болатын асқынулар саны балалар және жоғары жастағы науқастармен салыстырғанда жиірек. Орталық көктамырды катетеризациялау кезінде ультра дыбысты зерттеуді қолдану асқынулар санын азайтады, дәл түсу мүмкіншілігін жоғарылатады, манипуляцияны орындауға жұмсалатын жабдықтардың санын азайтады, ең бастысы, катетеризация уақытын қысқартады.

Көбінесе аса ауыр жағдайдағы науқастар диагностикалық және емдік мақсатта орталық көктамырды катетеризациялауды қажет етеді. Катетерді мойынның ірі веналарына (ішкі мойындырық венасына), кеуде қуысының жоғарғы бөлігіне (бұғана асты венасына) немесе шап аймағына (сан венасына)

инструментальные исследования), лечение согласно клиническим протоколам.

Выводы. Таким образом, анализ причин заболеваемости детей бронхолегочной патологией остается актуальным. В НЦПДХ в отделение пульмонологии госпитализируются дети с затяжными хроническими и генетически-детерминированными формами бронхолегочных заболеваний. За исследуемый период с 2018 по 2022 годы в пульмонологическом отделении было пролечено 2619 детей в возрасте от 28 дней от рождения до 18 лет всех возрастов, но чаще поступают на лечение дети в возрасте от 1 года до 3 лет. В структуре заболеваний лидирующие места занимают бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, муковисцидоз. В разрезе регионов чаще госпитализируются дети с курируемых нами южных областей.

Литература.

1. Блохин Б.М. «Заболевание органов дыхания у детей» / Учебное руководство. - Педиатрия, 2017.
2. Смиян А.И., Мощич А.П., Бында Т.П., Моисеенко К.А. Эффективность использования антигомотоксических препаратов в комплексном лечении острого бронхита у детей. / Педиатрия и детская хирургия, № 2, 2016, с. 15-17.
3. Каширская Н. Ю. «Муковисцидоз» / Учебное руководство. - Москва. 2021.
4. Статистический сборник МЗ РК «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения», стр. 110.
5. Отчетные формы Единой информационной системы здравоохранения РК «Единая точка доступа» пролеченных случаев.
6. Ненашева Н.М. «Тяжелая бронхиальная астма: особенности течения и фенотипы» / Болезни органов дыхания. 2018.
7. Бородулина Е.А., Суворова Г.Н., Бородулин Б.Е. «Пороки развития и наследственные заболевания легких у детей» / Учебное пособие. 2016.

**А.А. НАУРЫЗБАЕВА, Д.Б. КАМАЛОВА, А.А. БАЗАРБАЕВА,
В.Ю. ТЮРИНА, З.Н. КЫЗДАРБЕКОВА, Б.Т. ТУКБЕКОВА,
М.Т. ОСМАНОВА, С.Е. САГИДАНОВА.**

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С ЧАСТОТОЙ АЛЛЕЛЕЙ И ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ В-ЛИНЕЙНЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ И ЛИМФОМ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Прогресс в лечении острых лейкозов и лимфом, как современная протокольная полихимиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, привёл к улучшению выживаемости у детей. Но, несмотря на грандиозные успехи,

лейкозы и лимфомы остаются заболеванием, при котором, часть пациентов имеют неудовлетворительный ответ на терапию, у некоторых происходит развитие рецидивов и прогрессирование заболевания. Поэтому проблема дальнейшего изучения биологических особенностей лейкемических клеток, маркеров опухолевого субстрата остается актуальной [1,2]. Этиология заболевания у детей сложна, и генетическая предрасположенность считается важным фактором в развитии лейкозов и лимфом. В настоящее время прослеживается четкая тенденция к расширению исследований по изучению частоты неблагоприятных аллелей и генотипов GWAS ассоциированных полиморфизмов, что позволит прогнозировать предрасположенность к заболеванию, выявлять биологические основы восприимчивости к заболеванию для разработки новых стратегий терапии и вероятностные исходы болезней [3,4]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS - genome-wide association studies) основаны на генотипировании всего генома для выявления полиморфизмов [5,6].

Цель исследования. Провести анализ клинико-лабораторных данных и корреляции генов у пациентов с В-линейными лейкозами и лимфомами, имеющих прогностически неблагоприятные клинико-лабораторные данные, с результатами генотипирования полиморфизма генов В-линейных лейкозов и лимфом у детей.

Материалы и методы исследования. Для проведения данного исследования были разработаны и утверждены анкетные формы для основной и контрольной групп. Забор крови проводился у 200 детей основной группы и у 200 детей контрольной группы. Основную группу исследования составили 200 пациентов детского возраста казахской национальности в 3 поколениях, в возрасте от 0 до 18 лет, с В-линейными лейкозами и лимфомами, получавших высокоспециализированную программную терапию в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ). Контрольную группу составили 200 здоровых детей аналогичного возраста казахской национальности, не имеющих среди родственников генетических, онкологических заболеваний.

Верификация диагноза в основной группе проводилась на основании иммунофенотипического и морфологического исследования бластных клеток в периферической крови и пунктатах костного мозга по критериям ФАБ-классификации. Также проводились цитогенетическое исследование клеток костного мозга методами прямого кариотипирования и FISH. Генотипирование полиморфных локусов осуществляли с помощью TaqMan метода единой сайт специфичной амплификации и генотипирования. Результаты генотипирования ДНК образцов крови детей основной и контрольной групп предоставила Республиканская медико-генетическая консультация при АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии».

Статистические данные обрабатывались на базе программы IBM SPSS Statistics. От родителей или законного представителя всех детей, включенных в данное исследование, были получены письменное информированное согласие.

Результаты исследования и обсуждение. При распределении 200 пациентов с В-линейными лейкозами и лимфомами по возрасту: дети от 1 до 5 лет составили 24,5 % (49 детей), от 6 до 10 лет – 41% (82 ребёнка), возрастная группа старше 11 лет состояла из 69 детей – 34,5%. Анализ по половой принадлежности выявил статистически незначимое преобладание группы мальчиков над девочками (54%). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $9,3 \pm 0,2$ года. Низкий вес при рождении имели только двое детей (1,8 и 2,2 кг) - 1%, вес более 4 кг – 6% (12), остальные 93% имели нормальный вес при рождении. По группам крови пациенты распределились следующим образом: 0 (I) – 26%, A (II) – 37%, B (III) – 26%, AB (IV) – 11%.

В исследуемой группе по цитоморфологической форме по FAB классификации преобладали дети с L2 – 59,9% и L1 – 37,1% вариантами, L3 тип составил лишь 3%. По результатам цитогенетического исследования бластных клеток костного мозга, хромосомные нарушения были выявлены у 37,4% пациентов ($p \leq 0,01$).

При первичной госпитализации пациенты распределены по инициальному уровню лейкоцитов, как одному из прогностических признаков: лейкопению до 4×10^9 /л имели 27% детей, лейкоцитоз от 20 до 50 тыс. – 19%, гиперлейкоцитоз от 50 до 100 тыс. – 5% детей и более 100 тыс. – 9%. Таким образом, лейкоцитоз более 20 тысяч имели – 33% пациентов ($p \leq 0,01$).

Также проведен статистический анализ по инициальным клиническим данным, выявленным при первичной диагностике заболевания. Так, лихорадка отмечалась у 63,7% пациентов, кожные геморрагии выявлены у 45% детей, геморрагии на слизистых у 20%, гиперпластический синдром в виде гингивита имели 2,8%, лимфоаденопатию – 45,9%, гепатомегалию более 6 см – 65%, спленомегалию более 6 см – 46,4%, лейкемиды – 1% ($p \leq 0,01$). Септические очаги при первичной госпитализации имели 3,4%, из них в основном встречались пневмония, отит, ангина, энтеропатия ($p \leq 0,01$).

Учитывая, что оценка ответа на проводимое лечение в определенные дни протокола является важным прогностическим фактором и в некоторых случаях требует стратификации и усиления терапии, определен ответ на терапию на 8-ой, 15-ый и 33-ий дни. На 8-ой день протокола на циторедуктивную профазу не ответили 7% пациентов, на 15-ый день – 22%, на 33-ий день – 2% ($p \leq 0,01$).

Генетические вариации в генах молекул, которые важны для иммунного ответа, связанного с прогрессированием заболеваний, могут оказаться важными факторами в усилении внутренних биологических различий, тем самым влияя на клинически различные результаты [7,8]. В связи с этим рассмотрены данные пациентов, имеющих инициально прогностически неблагоприятные клинико-лабораторные данные в виде: инициального лейкоцитоза от 50 до 99 тысяч – 10 (5%), более 100 тысяч – 18 (9%), инициальное поражение ЦНС в виде нейролейкоза – 5 (2,5%), инициальную спленомегалию более 6 см - 12 (6%) ($p \leq 0,05$); пациентов с плохим ответом на

терапию, имеющих абсолютное количество бластных клеток в периферической крови более 1000 на 8-ой день терапии по протоколу (ответ на преднизолоновую профазу) – 14 (7%), с неудовлетворительным ответом на лечение на 15-ый день - 44 пациента (22%) и 33-ий день – 4 детей (2%); также пациентов, у которых развился рецидив заболевания – 15 (17,4%). Общее количество таких пациентов оказалось 87 ($p \leq 0,1$).

Таким образом, из 200 детей основной группы, получавших лечение по программам полихимиотерапии В-линейных лейкозов и лимфом, отобраны пациенты с прогностически неблагоприятными клинико-лабораторными данными.

Затем проводился анализ по преобладанию аллелей и генотипов различных генов, ассоциированных с изначально неблагоприятными клиническими данными, развитием рецидива и плохим ответом на терапию. GWAS ассоциированные гены у детей с В-ОЛЛ и лимфомами были распределены в зависимости от функциональных характеристик на 6 групп: системы HLA и иммунного ответа, гены транскрипции и дифференцировки В-клеток, гены дифференцировки кроветворных клеток, гены апоптоза, онкогены, онкосупрессоры и гены I фазы системы детоксикации ксенобиотиков.

Проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов 24 полиморфных вариантов 19 генов у 200 детей с В-ОЛЛ.

В таблице 1 приведены данные по процентному содержанию полиморфизма генов у пациентов, имеющих начальное поражение ЦНС (нейролейкоз), спленомегалию более 6 см, гепатомегалию более 6 см.

Таблица 1. Полиморфизмы генов пациентов с прогностически неблагоприятными данными. Корреляция с клиническими данными

ген	TP53		CYP1A1 rs464690 3	CYP 1A1 rs104 8943	CB R3	CDKN 2A	IKZF 1	PIP4K 2A	TNF ra 1800630	TNF rs2229094
	CG	CC	AG	TT	AG	CC	TT	AC	AA	TC
Нейролейкоз (5 пациентов)	80		80	100	100	100			80	
Спленомегалия более 6 см (12 пациентов)	41	50	83	75	83	91	66	50		66
Гепатомегалия более 6 см (8 пациентов)		75		75	63	88	75	63		

В таблице 2 приведены данные по корреляции генов и процентному содержанию пациентов, имеющих гиперлейкоцитоз от 50-99 тысяч и более 100 тысяч.

Таблица 2. Полиморфизмы генов пациентов с прогностически неблагоприятными данными. Корреляция с гиперлейкоцитозом

Гены	CB R3	GA TA 3	CYP1A1 rs464690 3		CYP1 A1 rs1 048 943	CD KN2 A	IK ZF1	PIP 4K2 A	AR ID5 B rs7 089 424	CEBPE		HLA rs 6457327		TN F ra 18 00 63 0	TNF rs2229094		IL1 RN rs4 251 961
			G G	A G						C C	CC	TT	AC		TG	GG	
аллели	AG	CA	G G	A G	C C	CC	TT	AC	TG	GG	AG	AC	CC	A A	T C	TT	TC
Лейкоциты 50-99 (10 пациентов)	70			80	70	90	50	50	60	60			50	60	60		60
Лейкоциты 100 и более (16 пациентов)	43	68	56		68	100	62	50	50	50	50	50		62	43	50	43

На настоящий момент из 200 обследованных пациентов у 13 (7%) развился рецидив ($p \leq 0,01$). Выявлены полиморфизмы генов, связанные с повышенным риском развития рецидивов В-линейных ОЛЛ и, соответственно, плохой выживаемостью, что предполагает необходимость интенсификации лечения (таблица 3). Так, все пациенты с ОЛЛ, у которых развился рецидив имели CC аллель (дикий аллель) гена онкосупрессора CDKN2A, 87% - TT аллель CYP1A1 rs1048943, 76% TT аллель (дикий) гена иммунной регуляции IKZF1 и у 61% пациентов минорный аллель CA гена GATA3, минорный аллель TC гена иммунной регуляции TNF rs2229094 и минорный аллель AC гена дифференцировки кроветворных клеток PIP4K2A ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Полиморфизмы генов пациентов с прогностически неблагоприятными данными. Корреляция с рецидивом и ответом на лечение на 8, 15 и 33 дни

ген	TP53		GAT A3	CYP1 A1 rs4646 903	CYP1 A1 rs104 8943	CDK N2A	IKZ F1	PIP4K 2A	ARID5B rs708942 4		TNF ra 1800630		TNF rs 222909 4		IL1 RN rs42 519 61
	C G	C C							CA	AG	TT	CC	TT	AC	
8ой день (13 пациентов)	46	46	84	69	69	92	61	46		61		53	69		76
15ый день (40 пациентов)	40	65	57	55	67	95	57			40		47	45	21	45
33-й день (4 пац)	50	50	100	50	50	100	75		75			50		75	75
рецидив (13 пациентов)	53		61	53	84	100	76	61			47			61	

Таким образом, выделены генотипы, коррелирующие с прогностически неблагоприятными клиническими данными, гиперлейкоцитозом, группой высокого риска развития рецидивов и плохим ответом на лечение.

Так, дикий аллель СС гена онкосупрессора CDKN2A выявлен у всех пациентов с нейрорлейкозом (100%); у 91% детей, имеющих спленомегалию и у 88% детей с гепатомегалией; у 90% детей с гиперлейкоцитозом от 50-99 тысяч и у всех пациентов, имеющих гиперлейкоцитоз более 100 тысяч, у всех детей (100%) детей, у которых развился рецидив ($p \leq 0,05$).

Также важным по значимости выявлен минорный аллель ТТ гена иммунной регуляции IKZF1, который выявлен у всех пациентов, имеющих гиперлейкоцитоз более 100 тысяч; у 76 % детей, у которых развился рецидив; у 75% детей, не ответивших на терапию на 33-ий день; у более 70% детей, имеющих гепатомегалию и спленомегалию ($p \leq 0,05$). Далее выделен минорный аллель СА гена GATA-связывающего белка 3 (GATA3) rs3824662, который выявлен у всех пациентов, не ответивших на терапию на 33-ий день; у 80% детей, не ответивших на лечение на 8-ой день; у 52% пациентов, не ответивших на 15-ый день; у 61% детей, у которых развился рецидив заболевания; у более 60% детей, имеющих гиперлейкоцитоз более 100 тысяч; у более 50% детей, имевших выраженную гепатомегалию и спленомегалию ($p \leq 0,05$).

Далее по значимости выделены: дикий аллель ТТ CYP1A1 rs1048943, минорный аллель АG гена метаболизма канцерогенов CYP1A1 rs4646903, минорный аллель АG гена CBR3, генотип ТС фактора некроза опухоли TNF rs2229094, минорный аллель АА TNF ra1800630 и ТТ аллель гена иммунной регуляции IL1RN rs4251961.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что из всех 24 вариантов генов, ассоциированных с развитием В-линейных лимфобластных лейкозов и лимфом, 9 вариантов (38%) (CDKN2A, IKZF1, GATA3, CYP1A1 rs4646903, CYP1A1 rs1048943, CBR3, TNF ra1800630, TNF rs2229094, IL1RN rs4251961) выявлены как наиболее неблагоприятные ($p \leq 0,01$).

С высокой вероятностью выделены аллели и генотипы генов, ассоциированных с развитием рецидива (СС аллель гена онкосупрессора CDKN2A у 100%, ТТ аллель гена иммунной регуляции IKZF1 – 76%, минорный аллель СА гена GATA3, минорный аллель ТС гена иммунной регуляции TNF rs2229094 и минорный аллель АС гена дифференцировки кроветворных клеток PIP4K2A у 61% пациентов) и плохим ответом на терапию на 8,15,33 дни лечения протокола (СС аллель гена онкосупрессора CDKN2A, СА аллель (минорный) гена GATA-связывающего белка, ТТ аллель (дикий) гена иммунной регуляции IKZF1, ТС аллель фактора некроза опухоли TNF rs2229094, TG алель гена транскрипции и дифференцировки В-клеток ARID5B rs7089424 и ТТ аллель гена иммунной регуляции IL1RN rs4251961 у 75% детей ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования обнаружили значимые ассоциации (СС аллель гена онкосупрессора CDKN2A, СА аллель гена GATA-связывающего белка 3,

ТТ аллель гена иммунной регуляции IKZF1) полиморфных генетических вариантов, которые могут служить основой для разработки эффективных методов прогнозирования риска развития рецидива, своевременности интенсификации лечения В-ОЛЛ.

Литература.

1. Is There Etiologic Heterogeneity between Subtypes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia? A Review of Variation in Risk by Subtype. Williams LA, Yang JJ, Hirsch BA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 May;28(5):846-856. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0801. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30770347. Review.
2. Whyatt RM, Perera FP. Application of biologic markers to studies of environmental risks in children and the developing fetus. *Environ Health Perspect.* 1995;103(Suppl. 6):105–110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]28. Lu J, Zhao Q, Zhai YJ, etc.
3. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and risk of leukemia: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2883–2902. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. ARID5B rs10821936 and rs10994982 gene polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia: relation to disease susceptibility and outcome. Mosaad YM, Khashaba M, Darwish A, etc. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Sep;36(6):365-375. doi: 10.1080/08880018.2019.1649333. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424309.
5. Association of ARID5B gene variants with acute lymphoblastic leukemia in Yemeni children. Boshra Al-Absi, Suzita M Noor, Riyadh Saif-Ali, etc. Affiliations expand. PMID: **28381164**. DOI: 10.1177/1010428317697573.
6. Genetic polymorphisms of ARID5B rs7089424 and rs10994982 are associated with B-lineage ALL susceptibility in Chinese pediatric population. Ran Tao, Yu-Jie Liu, Li-Fang Liu, etc. *Journal of the Chinese medical association.* 2019 Jul;82(7):562-567. doi: 10.1097/JCMA.000000000000038. 2023 Apr 1;45(3):123-129. doi: 10.1097/MPH.0000000000002646. Epub 2023 Mar 23.
7. Contributions of ARID5B, IKZF1, PIP4K2A, and GATA3 Gene Polymorphisms to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Chinese Population. Xiaorong Liu, Min Xiao, Zhihao Xing, etc. PMID: **36952466**. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002646.
8. Gene variants of CYP1A1 and CYP2D6 and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia; outcome of a case control study from Kashmir, India Sadiq Nida, Bhat Javid, Masood Akbar, Shah Idrees, etc/ *Mol Biol Res Commun.* 2017 Jun; 6(2): 77–84. PMCID: PMC5534522. PMID: 28775993.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ НАЗОФАРИНГЕАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Назофарингеальная карцинома (НФК) – это рак носоглотки, который происходит из эпителиальных клеток и довольно редко встречается в детском возрасте [1]. Заболеваемость в РК составляет около 1% от всех злокачественных новообразований детского возраста. Клиническая картина НФК у детей может различаться, но существует несколько общих симптомов: стойкая заложенность носа, рецидивирующие ушные инфекции, потеря слуха, кровянистые выделения из носа, лицевая боль или онемение, головные боли и новообразования на шее. Дети с НФК также могут испытывать симптомы, связанные с отдаленными метастазами, такие как боли в костях или неврологические нарушения. К потенциальным факторам способствующим к развитию НФК относятся генетическая предрасположенность, заражение вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ) [2,4]. ВЭБ, в частности, играет значительную роль в патогенезе НФК, при этом вирус выявляется в опухолевых клетках носоглотки. Важными прогностическими факторами являются гистологическая картина, местная распространенность злокачественного процесса и наличие отдаленных метастазов. В протоколах лечения используется индукционная полихимиотерапия с применением 5-фторурацила и цисплатина с последующей химиолучевой и поддерживающей терапией [3]. Раннее выявление и междисциплинарный подход к лечению, включающий современные методы, такие как IMRT (Радиационная терапия модулированной интенсивности) и таргетная терапия, имеют решающее значение для улучшения результатов лечения детей с НФК.

Цель исследования. Оценка результатов проводимой терапии НФК у детей.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 11 пациентов, получивших терапию в отделении онкологии и гематологии с диагнозом: Назофарингеальная карцинома. Диагноз установлен на основании клинических, инструментальных, гистологических и иммуногистохимических исследований. Специфические виды терапии осуществлялись по протоколу NPC GPOH 2003 [3,5].

Общая выживаемость оценена по методу Каплана-Майера. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 22.0. Сравнительный анализ проводился по следующим параметрам: пол, возраст на момент постановки диагноза, стадия заболевания, локальная распространенность и наличие отдаленных метастазов, токсичность индукционной химиотерапии

Результаты исследования и обсуждение. При анализе полученных результатов средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 13,7 лет.

При распределении по полу из 11 пациентов мальчиков было 8, девочек 3.

Распределение по стадиям: III стадия - 38% (3), IV стадия - 62% (8). В наших наблюдениях пациентов с I и II стадией заболевания не было. Установление диагноза на поздних стадиях связано с тем, что симптомы НФК неспецифичны и течение заболевания более агрессивное [6].

На момент постановки диагноза метастатическое поражение: только региональных лимфатических узлов было у 8 пациентов, региональные лимфатические узлы и легкие - у 2 пациентов, региональные лимфатические узлы и основание черепа - у 1 пациента.

Отмечалась высокая токсичность индукционной химиотерапии в виде эмитического синдрома, который проявлялся у всех пациентов; гематологическая токсичность - у 1 пациента в виде анемии тяжелой степени; мукозиты в 100% случаев, из них I-II степени - у 3 пациентов, III-IV степени - у 8 пациентов; у 1 пациента отмечено повышение печеночных трансаминаз и билирубина. Терапия в рамках протокола имела и достаточно высокую токсичность.

У большинства пациентов при первичной диагностике был выявлен ВЭБ, что было доказано иммуноферментным анализом крови на IgG и IgM ВЭБ.

У троих детей с IV стадией заболевания, после завершения полного курса терапии отмечалась прогрессия основного заболевания. Этим детям проводилась заново индукционная терапия с применением 5-фторуацила, цисплатина и метотрексата. Эффекта от проводимой терапии не было, пациенты погибли от прогрессирования заболевания. Возврат болезни был в первые полгода наблюдения. Срок наблюдения – 5 месяцев.

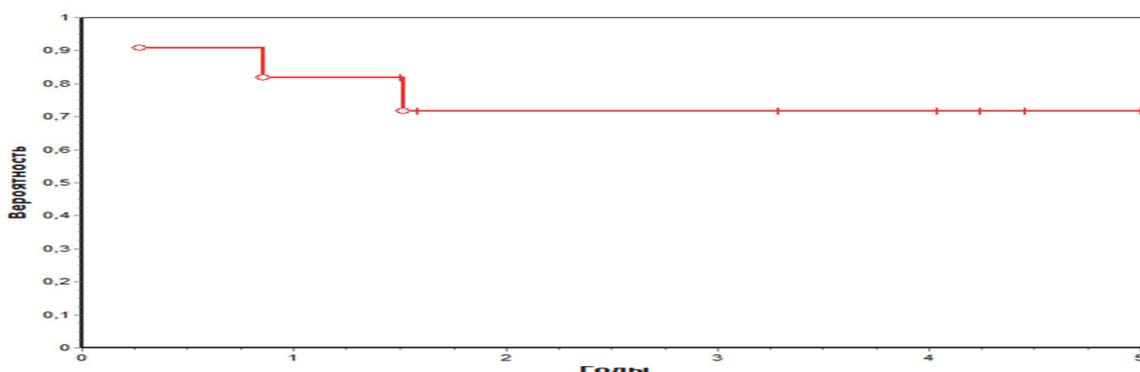


Рис.1 График выживаемости по методу Каплана Майера.
Всего: 11; Умерло: 3 [0,72±0,14]

При анализе результатов общая пятилетняя выживаемость составила 72%±14%, тогда как в мире общая выживаемость составляет 80%[3,5].

Все пациенты, за исключением одного, получили полный объём лечения. 1 ребёнок из 11 не получил поддерживающую терапию бета-интерфероном в связи с труднодоступностью препарата в регионе проживания. Пациент, не получивший поддерживающую терапию, на сегодняшний день был госпитализирован в стационар с подозрением на рецидив заболевания, тактика введения определится в ближайшие сроки.

Выводы. НФК относится к редким злокачественным заболеваниям детского возраста, в связи с этим количество случаев в нашей выборке маленькое. На результатах лечения 11 пациентов сложно утверждать о высокой эффективности протокола, но можно предположить что протокол лечения позволяет излечить большинство пациентов, несмотря на отдаленные метастазы на момент постановки диагноза.

У детей с прогрессией заболевания прогноз остается крайне неблагоприятным. По нашим наблюдениям, все дети с прогрессией заболевания погибли.

Для дальнейшего улучшения результатов терапии НФК необходим пересмотр клинического протокола с включением современных методов терапии с использованием альтернативных цитостатиков (гемцитабин, капецитабин) при прогрессии заболевания [7], так как, по нашим исследованиям, повторное применение 5 фторурацила/ цисплатина с метотрексатом не дает результатов.

Литература.

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI:10.3322/caac.21492.
2. Thompson L.D. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007; 1 (1): 81–6. DOI: 10.1007/s12105-007-0012-7.
3. Buehrlen M., Zwaan C.M., Granzen B., Lassay L., Deutz P., Vorwerk P., et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/ DCOG. *Cancer* 2012; 118 (19): 4892–900.
4. Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol* 2012; 22 (2): 144–53.
5. Casanova M., Özyar E., Patte C., Orbach D., Ferrari A., Veyrat-Follet C., et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77 (2): 289–98.
6. Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M., et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142 (3): 217–22.

7. Chen Y.P., Ismaila N., Chua M.L.K., Colevas A.D., Haddad R., Huang S.H., et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021; 39 (7): 840–59. DOI:10.1200/JCO.20.03237.

А.М. САРТБАЕВА, К.О. ОМАРОВА, Е.С. САРСЕКБАЕВ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Благодаря современным программам лечения детей, больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), к настоящему времени показатель 5-летней безрецидивной выживаемости достиг уровня 85–90%. Однако остается небольшая группа пациентов, у которых развиваются рецидивы заболевания, а у части первичных больных вовсе не достигается полный эффект. Длительное время при рецидивах ЛХ у детей использовалась неинтенсивная, но более длительная химиотерапия OPPA, COPP, ABVD, IVA, MINE в сочетании с облучением зон поражения. Дозы лучевой терапии достигали 36–40 Гр, что существенно ухудшало качество жизни детей. Такая тактика позволяла излечить не более 10 % пациентов с рецидивами ЛХ. При последующих рецидивах химиотерапия возобновлялась. В случае развития рефрактерности химиотерапия была практически непрерывной. Все это приводило к истощению пациента с увеличением летальности из-за прогрессирования заболевания, развития осложнений (инфекции, сердечная недостаточность и т. д.). В последние годы стали применять более интенсивную и не столь длительную химиотерапию в сочетании с высокодозной (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Благодаря такой терапии увеличились показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ. В настоящем исследовании использовались 2 режима химиотерапии: одна из групп детей получала 4 курса по протоколу Dexa-VEAM, а другая - 2 курса Dexa-VEAM с последующей аутоТГСК. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе с аутоТГСК была статистически значимо выше, чем в группе ВДХТ (55 и 34% соответственно).

Цель исследования. Анализ результатов лечения детей с рецидивами и рефрактерным течением лимфом Ходжкина с применением аутоТГСК.

Материалы и методы исследования. С мая 2012 г. по ноябрь 2023 г. в Научном центре педиатрии и детской хирургии было выполнено 19 аутоТГСК

Д.М. ТЛЕУБЕРДИ, Д.Б. КАМАЛОВА, А.А. БАЗАРБАЕВА, В.Ю. ТЮРИНА,
М.Т. ОСМАНОВА., А.Е. АБДРЕИМОВА

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией (меньше 100 000/мкл) при неизменном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге и присутствием на поверхности кровяных пластинок и в плазме больных антитромбоцитарных антител. В данный процесс вовлекаются как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета, атакуются как тромбоциты, так и мегакариоциты, вследствие чего констатируется опосредованная дисрегуляция мегакариопоэза [1-2]. Клинические проявления в дебюте заболевания сильно различаются: от практически незаметного кожного геморрагического синдрома до тяжелых жизнеугрожающих кровотечений, которые развиваются за счет повышенной продукции и деструкции тромбоцитов [3-4]. Общепринятая терапия позволяет достичь тромбоцитарного ответа у большинства пациентов, но у части детей тромбоцитопения оказывается резистентной к проводимой терапии и переходит в персистирующую и хроническую форму [5-6].

В качестве первой линии терапии у детей используются кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины. Во вторую линию терапии включают агонистов рецепторов тромбопоэтина, иммунодепрессивные препараты (ритуксимаб, микофенолат мофетил и сиролимус) или спленэктомию [7-8].

Агонисты рецепторов ТПО-РА, взаимодействуя с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R, инициируют каскад передачи сигнала, усиливают пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к увеличению выработки тромбоцитов [5-7]. Эффективность агонистов рецепторов показана в многочисленных, в том числе и рандомизированных исследованиях. Опыт применения Элтромбопага в Казахстане в доступной литературе нами не найден. В настоящей статье представлен опыт применения агониста тромбопоэтиновых рецепторов у детей с персистирующей и хронической ИТП, резистентной к терапии первой линии.

Цель исследования. Оценить эффективность применения и выявить побочные эффекты агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (Элтромбопага, ЭПАГ) в терапии иммунной тромбоцитопении у детей.

Материалы и методы исследования. Для проведения данного исследования были разработаны анкетные формы (данные регистра). Критериями включения в исследование являлись пациенты в возрасте от 1-18

лет с установленным диагнозом «Иммунная тромбоцитопения» с персистирующим или хроническим течением, получившие один или более этапов предшествующей терапии, с низким количеством тромбоцитов в периферической крови (менее 50 тысяч) или имеющие выраженные геморрагические проявления.

Проведен ретроспективный анализ 119 историй болезни детей, госпитализированных в 2017-2023 гг. в отделения детской онкологии и гематологии и в дневной стационар АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» с тяжелой персистирующей и хронической ИТП, а также анализ 64 медицинских карт амбулаторно наблюдаемых детей с ИТП из разных регионов Казахстана. Были собраны данные о пациентах от региональных гематологов из 7 регионов - г. Алматы, Жамбылской, Кызылординской, Абайской, Атырауской, Павлодарской, Туркестанской областей.

Из 183 карт были отобраны карты 68 пациентов от 1 до 18 лет, резистентных к одной или более линий предшествующей терапии.

Анализ по половой принадлежности выявил статистически незначимое преобладание группы мальчиков (52%) над девочками (48%). Средний возраст детей составил 6,5 года. Распределение детей по возрастным группам представлено на рисунке 1.



Рисунок 1.

ИТП диагностировали на основании общепринятых критериев при отсутствии признаков наследственной и вторичной тромбоцитопении. Для определения степени тяжести геморрагического синдрома применялась соответствующая шкала ВОЗ и пациенты были поделены на три группы: 1-я степень — петехии и экхимозы (единичные) - 15 пациентов (22,2%); 2-я степень — незначительная потеря крови - 31 пациент (45,5%); 3-я степень — выраженная потеря крови - 22 пациента (32,3%). Полный ответ определяли, как количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии кровотоочивости. Частичный ответ или парциальный тромбоцитарный ответ — количество тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ или 2-кратное увеличение их базального количества при отсутствии кровотоочивости.

Мы провели ретроспективное исследование переносимости, эффективности Элтромбопага в данной группе пациентов.

Результаты исследования и обсуждение. Наиболее распространенным показанием к лечению ЭПАГ было отсутствие ответа на лечение первой линии - 68 пациентов (88,2%) ($p \leq 0,05$), и частые кровотечения - 8 пациентов (10,8%) ($p \leq 0,01$). Лечение первой линии включало глюкокортикостероиды (ГКС) у 60 (88,2%) пациентов, внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) у 5 (7,5%) пациентов, 2 пациента (2,9%) получали оба препарата. Лечение второй линии включало для 37 пациентов (54,4%) ВВИГ, Ритуксимаб для 3 пациентов (4,4%), Циклоспорин А для 2 пациентов (2,9%). Шесть пациентов (8,1%) принимали другой агонист рецепторов тромбопоэтина, у 7 пациентов (9,4%) нет данных по терапии второй линии. До начала терапии элтромбопагом количество тромбоцитов у пациентов составляло $1-50 \times 10^9/\text{л}$.

Инициальная доза Элтромбопага составила от 25 мг до 75 мг, большинство пациентов (60,2%) начинали с 50 мг с постепенным снижением дозы, в 2,7% случаев увеличивали дозу до 75 мг. Решение врача о среднем количестве тромбоцитов, с которого следует начинать терапию, и о необходимости сопутствующих препаратов для лечения ИТП на исходном этапе принимались индивидуально с учетом потребностей пациента.

Средняя продолжительность лечения Элтромбопагом составила 19,04 месяцев (от 1 до 60 месяцев). В настоящее время количество исследований, оценивающих долгосрочное наблюдение и прекращение лечения у педиатрических пациентов, ограничено [7-8].

На фоне приема Элтромбопага полный тромбоцитарный ответ с увеличением количества тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием геморрагий получен у 18 пациентов (27%) ($p \leq 0,01$), из них пятеро закончили лечение, длительность приема препарата данных пациентов составила от 6 до 16 месяцев. У них ремиссия продолжается от 3 месяцев до 2 лет. Еще три пациента получивших полный ответ только начали лечение, продолжительность терапии Элтромбопагом составляет от 1 до 4 месяцев. У двух пациентов, после достижения нормального уровня тромбоцитов и получения клинического эффекта, через 4 месяца и 25 месяцев соответственно был утрачен длительный ответ.

Частичный тромбоцитарный ответ к ЭПАГ со стойким количеством тромбоцитов в пределах $99-30 \times 10^9/\text{л}$ и регрессированием геморрагического синдрома достигнут у 33 пациентов (48,5%) ($p \leq 0,01$), из них у 19 (58%) ($p \leq 0,01$) было возобновление геморрагий в виде носовых кровотечений, кожных проявлений и маточного кровотечения в сроках от 1 до 24 месяцев. У одного ребенка с частичным ответом на лечение на шестом месяце терапии наблюдалось снижение тромбоцитов до $14 \times 10^9/\text{л}$, по решению лечащего врача доза препарата была увеличена, вследствие чего на контрольном анализе уровень тромбоцитов увеличился до $88 \times 10^9/\text{л}$ и сохранялся на протяжении всего медианного периода лечения, составлявшего 19 месяцев.

У части пациентов (19%) ($p \leq 0,01$) на снижении или отмене Элтромбопага отмечено возобновление геморрагического синдрома и снижение тромбоцитов.

Не наблюдалось эффекта от терапии у 11 пациентов (16,1%) ($p \leq 0,01$), количество тромбоцитов сохранялось до $30 \times 10^9/\text{л}$ к одному месяцу лечения агонистами тромбопоэза с сохранением геморрагического синдрома в виде носовых и кожных геморрагий. Однако у четверых из одиннадцати пациентов отмечена положительная динамика к шестому месяцу лечения. Резистентным к ЭПАГ пациентам было отменено лечение в пользу спленэктомии у 2 х пациентов, 1 пациент перешел на препарат Циклоспорин А, 2 пациентам был проведен повторный курс ГКС.

В нашем исследовании у 14 пациентов (19%) отмечено нарастание тромбоцитопении после отмены препарата, из них у 10-х - через 1 месяц и у 4 - через 2-6 месяцев ($p \leq 0,1$).

По данным литературы, наиболее частыми побочными эффектами после применения элтромбопага являются головная боль, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, временное увеличение печеночных ферментов (трансаминаз), тромбозы, катаракта, умеренный или выраженный ретикулиновый фиброз костного мозга. При исследовании токсичности терапии замечено, что побочные эффекты могут развиваться на любых сроках от начала лечения, поэтому есть необходимость длительного наблюдения за пациентами.

Нарушение со стороны печеночной функции при приеме Элтромбопага, которое проявлялось повышением уровня печеночных трансаминаз в 3 раза, было отмечено у одного пациента (1,35%) ($p \leq 0,01$), в связи с чем препарат был отменен. В остальных случаях развились нежелательные явления минимальной степени тяжести в виде болей в пояснице (1,35%) ($p \leq 0,01$), энтеропатии (2,7%) ($p \leq 0,01$), головной боли (4%) ($p \leq 0,01$). Эти побочные эффекты были временными и исчезли после снижения дозы элтромбопага.

Выводы. Таким образом, Элтромбопаг – агонист тромбопоэтиновых рецепторов, вид медикаментозной терапии, отличающийся простотой введения, применяемый при персистирующей или хронической иммунной тромбоцитопении, который направлен на контроль симптомов кровотечения, минимизацию побочных эффектов и улучшение качества жизни детей и родителей, осуществляющих уход за ними.

В нашем исследовании полный тромбоцитарный ответ получен у 31% детей ($p \leq 0,01$). 49% пациентов дали клинический ответ в виде уменьшения или отсутствия значимого геморрагического синдрома, при незначительном увеличении или сохраняющихся низких уровнях тромбоцитов ($p \leq 0,01$). Возобновление тромбоцитопении после отмены препарата отмечено у 19% пациентов ($p \leq 0,01$).

Однако наше исследование ограничено своим ретроспективным дизайном и небольшой выборкой. Поскольку ретроспективная оценка тяжести кровотечения затруднена, мы описывали только те кровотечения, которые были описаны в медицинских картах исследуемых. Поэтому, необходимы дальнейшие исследования для оценки реальной долгосрочной эффективности, токсичности Элтромбопага и необходимости повторного назначения препарата.

Планируется продолжение исследования с большим охватом пациентов и регионов Казахстана с детализацией анализов, определения побочных эффектов и токсичности препарата. Использование Элтромбопага может быть разумным подходом к поддержанию количества тромбоцитов, позволяющим избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии или выполнения脾эктомии, либо отодвинуть их на более поздние сроки.

Поскольку нами проведен обширный обзор литературы по результатам применения агонистов тромбоцетиновых рецепторов, представляем практические рекомендации по применению Элтромбопага при иммунной тромбоцитопении, основанных на имеющихся данных литературы.

Рекомендации:

- Для детей 1-5 лет начальная рекомендуемая доза Элтромбопага составляет 25 мг, ежедневно, через 4 ч после еды. Для детей ≥ 6 лет составляет 50 мг в день, в динамике ее можно увеличить до 75 мг. Максимальная рекомендуемая доза в день для детей составляет 75 мг.
- В течение 4 ч до и 2 ч после приема Элтромбопага пациентам не следует употреблять молочные продукты, антациды или минеральные и витаминные добавки, включая железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк.
- Контроль уровня тромбоцитов - каждые две недели при отсутствии геморрагий. При коррекции дозы препарата (снижении или повышении) уровень тромбоцитов следует контролировать еженедельно, в течение 2-3 недель.
- При достижении уровня тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$ необходимо снижать дозу препарата с постепенной отменой. Если количество тромбоцитов превысит $500 \times 10^9/\text{л}$ необходимо приостановить терапию в связи с риском тромбообразования.
- На протяжении всего курса лечения Элтромбопагом регулярно контролировать печеночные пробы (АЛТ, АСТ, билирубин). Особенно у пациентов с хроническим гепатитом С отмечены риски печеночной декомпенсации.
- Лечение Элтромбопагом снижает уровни MCV и ферритина, поскольку обладает свойствами хелатирования железа, что в конечном итоге приводит к железодефицитной анемии, поэтому обратить внимание на эритроцитометрические показатели крови (MCV, MCH, RDW) и контролировать уровень сывороточного железа и ферритина для раннего начала ферротерапии.
- Хороший ответ на лечение - количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие геморрагий в течение 6 месяцев - может считаться достаточным критерием для рассмотрения вопроса о снижении дозы и дальнейшего прекращения лечения.
- *Схема снижения дозы Элтромбопага с последующей отменой (при начальной дозе 75 мг/сут):*

Начальная доза 75 мг/сут ежедневно

Далее снижение 14 дней - доза 50 мг/сут ежедневно

Далее снижение 14 дней - доза 25 мг/сут ежедневно

Далее снижение 14 дней - доза 25 мг/сут через день

Далее снижение - доза 25 мг/сут каждые 4 дня до полного прекращения приема препарата.

В случае, если количество тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ доза увеличивается до предыдущей.

Схема максимально сохраняет суточную дозу и проста для понимания родителей [7-8].

• Если нет ответа после 4-6 недель терапии максимальной дозой, лечение Элтромбопагом следует прекратить.

Литература.

1. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. Taylor Olmsted Kim, Jenny M. Despotovic. Received: 19 September 2020; Accepted: 06 January 2021; Published: 31 March 2021. doi: 10.21037/aob-20-96. View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/aob-20-96>.

2. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies Gurpreet Singh¹ & Deepak Bansal² & Nicola A. M. Wright¹ Received: 2 December 2019 /Accepted: 5 December 2019. The Indian Journal of Pediatrics <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03155-4>.

3. Long term use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: extended real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. Paola Giordano, Giuseppe Lassandro, Angelica Barone et set. Brief Research Report. 14 July 2023. DOI 10.3389/fmed.2023.1214308.

4. Outcomes of Eltrombopag Treatment and Development of Iron Deficiency in Children with Immune Thrombocytopenia in Turkey. Ayça Koca Yozgat¹, Göksel Leblebisatan et set. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.2019.0380. Turk J Hematol 2020;37:139-144.

5. Pediatric immune thrombocytopenia: a focus on eltrombopag as second-line therapy. To cite this article: Giuseppe Palumbo, Piero Farruggia, Ugo Ramenghi et set. Hematology, 28:1, 2210906, DOI: 10.1080/16078454.2023.2210906.

6. Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of severe chronic immune thrombocytopenia in children of China: A single-center observational study. Xiaoling Cheng, Kuo Yan, Jingyao M. et set. International Journal of Immunopathology and Pharmacology Volume 33: 1–7. 2019 DOI: 10.1177/2058738419872120 journals.sagepub.com.

7. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment Erjola Bidika, Hafsa Fayyaz, Marina Salib et set. Internal Medicine, California Institute of Behavioral Neurosciences & Psychology, Fairfield, USA. DOI: 10.7759/cureus.9920.

8. Агонисты рецепторов тромбопоэтина в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Е.В. Сунцова, А.А. Масчан, О.Н. Мироненко и др.

19.05.2021 DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25.

А.К. ТОЛЕПБАЕВА, Р.С. МАЙТБАСОВА, Г.Е. ЕРЖАНОВА,

**СТРУКТУРА СУСТАВНОЙ ФОРМЫ ЮВЕНИЛЬНОГО
ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТА С ОЦЕНКОЙ ЕГО
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

АО «Научный Центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1]. Ювенильный идиопатический артрит относится к хроническим, тяжелым, прогрессирующим ревматическим заболеваниям детей и подростков с преимущественным поражением суставов неясной этиологии и сложным аутоиммунным патогенезом, которое приводит к постепенной деструкции суставов и нередко сопровождается внесуставными проявлениями, нарушает рост и развитие ребенка, негативно влияет на качество всей жизни. ЮИА является одним из наиболее частых ревматических заболеваний и самых инвалидизирующих, встречающихся у детей [1,2].

В лечении детей и подростков с суставной формой ЮИА «золотым стандартом» является метотрексат, относящийся к болезнь-модифицирующим лекарственным средствам [3]. Несмотря на раннее применение в лечении ЮИА метотрексата и других болезнь-модифицирующих лекарственных средств, около трети всех пациентов остаются рефрактерными к иммуносупрессивной терапии, что требует интенсификации терапии в виде применения генно–инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4]. ГИБП действуют на соответствующие иммунологические мишени и, главным образом, на провоспалительные цитокины, что позволяет нейтрализовать необходимое звено в патогенетической цепи и остановить процесс дальнейшего прогрессирования воспалительного процесса [4].

Одним из наиболее значимых в патогенезе ЮИА провоспалительным цитокином является ФНО– α , с которым связаны такие симптомы как боль, отек, деструктивные процессы в суставах, ведущие к формированию костных эрозий, сужению суставной щели, контрактур и анкилозов, а также другие биологические функции. [3,4,5]. Ингибция действия ФНО– α позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов, что возможно путем применения ГИБП - этанерцепта. [4,5]. Этанерцепт связывается с молекулой ФНО, блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности, и способен нейтрализовать только свободный ФНО, не оказывая влияния на ФНО, представленный в связанной с рецептором форме [4-8]. При этом этанерцепт блокирует не только ФНО- α , но и ФНО- β (лимфотоксин- α). Несмотря на проведенные рандомизированные

клинические исследования по применению этанерцепта у детей и подростков с ЮИА, актуальность по изучению эффективности данного препарата при различных вариантах ЮИА сохраняется.

Цель исследования. Определить структуру ювенильного идиопатического артрита у детей, а также оценить эффективность лечения этанерцептом.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей и подростков с суставной формой ЮИА (73) за 2019-2022 годы, обследованных и пролеченных в АО «НЦПидХ». Из них 68 (93,1%) детей, получавших в лечении генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые были инициированы в АО «НЦПидХ». С полиартикулярной формой ЮИА из 48 детей 46 (95,8%) получали ГИБП: этанерцепт - 20 (43,5%), тоцилизумаб - 14 (30,4%), адалимумаб - 11 (23,9%) и синнора – 1 (2,2%). С олигоартикулярной формой ЮИА из 25 детей 22 (88,0%) ребенка получали ГИБП: этанерцепт - 15 (68,2%), тоцилизумаб - 1 (4,5%) детей, адалимумаб - 6 (27,3%).

Диагноз ЮИА и его варианты выставлялись согласно классификации, предложенной Международной Лигой Ассоциаций Ревматологов (ILAR, 2001).

Для оценки наличия или отсутствия активности воспалительного процесса со стороны суставов у детей и подростков с ЮИА использовали критерии АКРпеди.

Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди):

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы - ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Достижение ACR pedi-30 свидетельствует об умеренно положительном результате проводимой терапии, ACR pedi-50 — о хорошем результате; ACR pedi-70 и 80 — об очень хорошем результате. Критерии ACR pedi-30, 50, 70, 80 оценивались спустя 6 и 12 месяцев от начала терапии этанерцептом. Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

Этанерцепт был назначен 35 (51,5%) больным с преимущественно суставной формой ЮИА. До подключения этанерцепта проводили санацию очагов хронических инфекций, реакции Манту или Диаскинтест, компьютерную томографию органов грудной клетки, консультацию фтизиатра для решения вопроса об использовании ингибиторов ФНО-альфа.

Этанерцепт использовался в стандартной дозировке: в дозе 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю (доза вводилась дважды в неделю с

интервалом 72–96 часов; максимальная доза на введение составляла 25 мг) или 0,8 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная разовая доза 50 мг). Этанерцепт, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (AKR) и Международной Лиги Ассоциаций Ревматологов (ILAR), применяется у детей с ЮИА с 2-х летнего возраста. Первое введение этанерцепта проводили в условиях стационара НЦПиДХ, а в дальнейшем лечение проводилось по месту жительства.

Оценка безопасности этанерцепта и других ГИБП проводилась по клиническим признакам непереносимости (повышение температуры, сыпь, тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, увеличение размеров печени и др.); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови). Для исключения тубинфицирования проводилась реакция Манту и/или Диаскинтест, а также рентгенография либо компьютерная томография органов грудной клетки.

Результаты исследования и обсуждение. Всего детей с суставной формой ЮИА было 73. Структура детей с суставной ЮИА была следующей: полиартикулярный вариант составил – 65,7% (48), из них серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) – 91,7% (44) и серопозитивный – 8,3% (4). С серонегативным вариантом ЮИА мальчиков составило - 40,9% (18), девочек – 59,1% (26). Полиартикулярный вариант ЮИА серопозитивный по РФ наблюдался только у 4-х девочек и у этих детей рентгенологически отмечалась деструкция суставных структур - III стадия (деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах). Но, деструкция суставных структур наблюдалась также у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА с серонегативным по РФ - у 9 (18,7%) детей выявлены II стадия (эпифизиарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии).

Таблица 1- Дебют полиартикулярного варианта ЮИА по возрастам, всего-48 (% , абс.)

До 3-х лет - 25% (12)		3-6 лет – 20,8% (10)		7-9 лет – 20,8% (10)		10-12 лет – 18,7% (9)		13-15 лет – 8,3% (5)		16-17 лет – 4,2% (2)	
Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М
66,7	33,	60,0	40,0	50,0	50,0	55,6	44,4	80,0	20,0	100	-
%	3%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
(8)	(4)	(6)	(4)	(5)	(5)	(5)	(4)	(4)	(1)	(2)	

Как видно из таблицы, дебют полиартикулярного варианта ЮИА чаще наблюдался до 9–ти летнего возраста (66,7% - 32), из них в возрасте до 3-х лет - 25% (12) и в равных соотношениях в возрасте 3-6 лет (20,8%-10) и 7-9 лет (20,8%-10); чаще наблюдались у девочек – 62,5% (30), что соответствует литературным данным [2].

При серонегативном варианте ЮИА по РФ число пораженных суставов было больше и суставной синдром был более асимметричный, чем при РФ-

позитивном полиартикулярном ЮИА. У 11,4% (5) при серонегативном варианте ЮИА по РФ уже в дебюте развивался воспалительный процесс в тазобедренном суставе (чаще слева) с нарушением функции. Наследственность по ревматоидному артриту была отягощена у 7 (14,6%) детей с ЮИА. Длительность болезни полиартикулярного варианта ЮИА составила 2,0+1,5 года, в том числе до назначения этанерцепта – 1,5+1,0 года. У большинства (54,2% - 26) детей с полиартикулярным вариантом ЮИА отмечалась высокая активность воспалительного процесса: средняя величина СОЭ составила 31±21 мм/час; С-реактивный белок (СРБ) - 57±19 мг/л. У 13 (27,1%) детей с полиартикулярным вариантом ЮИА был выявлен антиген HLAB27; у 5 (10,4%) были положительные антинуклеарные антитела (ANA) и у 4 (8,3%) - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Суставы с активным воспалительным процессом в среднем составило 18±6, с ограничением подвижности суставов - 18±12 и с контрактурой в лучезапястных и межфаланговых суставах кистей рук - 9±2. В соответствии с критериями Штейнброккера (Steinbrocker O. et al., 1988), рентгенологически у 9 (18,7%) детей выявлена II стадия (эпифизиарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии) и у 4-х девочек с серопозитивным вариантом по РФ - III стадия (деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах).

Все дети и подростки с полиартикулярным вариантом ЮИА до назначения этанерцепта в лечении получали иммуносупрессивный препарат - методжект 10-15 мг/м² неделю. У 56,2% (27) использовались пероральные глюкокортикостероиды (ГК) в течение 1,5-6 мес. с последующей отменой. В анамнезе получали пульс-терапию метилпреднизолоном дети с полиартикулярным вариантом ЮИА с высокой степенью активности - 56,2% (27).

ЮИА олигоартикулярный вариант составил – 34,2% (25). Из них: персистирующий – 64% (16), распространяющийся – 36% (9). Девочек - 72% (18), мальчиков - 28% (7), то есть девочек с ЮИА составило преобладающее большинство, что также соответствует литературным данным [2].

Таблица 2- Дебют олигоартикулярного варианта ЮИА по возрастам, всего-25 (% , абс.)

До 3-х лет - 36,0% (9)		3-6 лет – 24,0% (6)		7-9 лет – 16,0% (4)		10-12 лет – 12,0% (3)		13-15 лет – 12,0% (3)		16-17 лет	
Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М
66,7	33,3	83,3	16,7	75,0	25,0	100	-	66,7	33,3	-	-
%	%	%	%	%	%	%		%	%		
(6)	(3)	(5)	(1)	(3)	(1)	(3)		(2)	(1)		

Как видно из таблицы, детей с ЮИА до 9-ти летнего возраста было 76,0% (19), из них 36,0% (9) составили дети до 3-х летнего возраста, 24,0% (6)

- от 3-х до 6-ти лет и 16,0% (4) – от 7-ми до 9-ти лет. По литературным данным, олигоартикулярный вариант ЮИА развивается преимущественно у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, чему не противоречат и наши данные (60,0%) [2].

Персистирующий олигоартрит (поражение 1–4 суставов в течение всей болезни) наблюдался у 64,0% (16), из них девочек составило – 68,8% (11), мальчиков – 31,2% (5). Распространившийся олигоартрит (поражение 5 и более суставов после 6 мес. болезни) наблюдался у 36,0% (9), из них девочек составило – 77,8% (7), мальчиков – 22,2% (2). Преобладающее большинство также составили девочки - 76,0% (19), что также соответствует литературным данным [2]. Наследственность по ревматоидному артриту была отягощена у 8,0% (2) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА. Длительность болезни олигоартикулярного варианта ЮИА составило 1,0+1,5 года, в том числе до назначения этанерцепта - 1,0+1,0 года. У 44,0% (11) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА отмечалась высокая активность воспалительного процесса: средняя величина СОЭ составила 25 ± 11 мм/час; С-реактивный белок (СРБ) - 21 ± 9 мг/л. У 5 (20,0%) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА был выявлен антиген HLAB27; у 2-х (8,0%) были положительные антинуклеарные антитела (ANA). Антинуклеарный фактор (АНФ) был положительным (титр 1:160) у 13 (52,0%). Суставы с активным воспалительным процессом в среднем составило 2 ± 2 , с ограничением подвижности суставов - 2 ± 2 . В соответствии с критериями Штейнброккера (Steinbrocker O. et al., 1988), рентгенологически у 9 (36,0%) детей выявлены II стадия (эпифизиарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии).

Все дети с олигоартикулярным вариантом ЮИА до назначения этанерцепта в лечении получали методжект $10-15$ мг/м² в неделю и внутрисуставные введения ГК с олигоартикулярным вариантом ЮИА – 28% (7).

Этанерцепт был назначен 35 (51,5%) больным с преимущественно суставной формой ЮИА. Назначение препарата этанерцепт проводилось в случае неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии (нестероидные противовоспалительные препараты и иммуносупрессивные препараты - метотрексат) по критериям Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов, либо при сохранении высокой клинико-лабораторной активности, а также при плохой переносимости и наличия побочных эффектов от метотрексата/методжекта (тошнота, рвота, резкое нарушение самочувствия, отсутствие аппетита в течение 3-4-х дней, увеличение размеров печени); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови - повышение АЛТ, АСТ и др.). По литературным данным, одним из факторов низкой эффективности метотрексата является наличие у больных с ЮИА белка человеческого лейкоцитарного антигена В27 (Human Leukocyte Antigens, HLA-B27) [9], который был выявлен у 27,1% (13) детей с полиартикулярным вариантом ЮИА и у 20,0% (5) с олигоартикулярным вариантом ЮИА. Считается, что HLA-B27 ассоциирован с субтипами ЮИА

у азиатских народов [10], и в этой связи метотрексат у больных с полиартикулярным вариантом ЮИА недостаточно эффективен, что требует подключения в лечение блокаторов фактора некроза опухоли. [11, 12]. Высокая частота встречаемости антигена HLA-B27 может быть фактором, уменьшающим долю пациентов с увеитом среди больных ЮИА, что влияет на дальнейшую тактику лечения и определяет исходы заболевания [13]. У 16,0% (4) детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА развился увеит, вследствие чего этим детям был назначен ингибитор ФНО- α – адалимумаб.

Ведущую роль в развитии клинических симптомов при суставной форме ЮИА (синовита, деструкции хрящевой и костной ткани) играет фактор некроза опухоли (ФНО) и синтез аутоантител. По литературным данным, аутоантитела наиболее часто выявляют при олигоартикулярном ЮИА (антинуклеарный фактор - АНФ) и полиартикулярном РФ-позитивном ЮИА (РФ класса IgM, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду), что свидетельствует об активации гуморального иммунитета, который является центральным звеном в патогенезе суставной формы ЮИА [2,7].

Фактор некроза опухоли (ФНО- α), являющийся одним из первых провоспалительных цитокинов в патогенезе ЮИА, способствует трансформации острого воспалительного процесса в хроническую, что резко ухудшает прогноз заболевания и ведет к инвалидизации. С учетом этого фактора, а также при отсутствии или недостаточной эффективности в течение 3-х мес., либо при плохой переносимости с самого начала терапии метотрексатом, больным с ЮИА подключали в терапию этанерцепт. При этом наряду с этанерцептом в лечении оставляли метотрексат и при плохой его переносимости с дозой ниже - 10-7,0 мг/м² в неделю. В группе с олигоартикулярной формой ЮИА спустя 3 месяца от начала проводимой терапии этанерцепта количество активных суставов уменьшилось с $2,5 \pm 2,2$ до $1,0 \pm 0,0$, а суставов с ограничением подвижности с $2,5 \pm 2,2$ до $1,0 \pm 0,0$. Наряду с клиническим улучшением, отмечалась быстрая регрессия уровня воспалительных маркеров: средний показатель уровня СОЭ и СРБ достоверно снизился: СОЭ с $28,3 \pm 17,8$ мм/ч до $5,0 \pm 1,5$ мм/ч, СРБ — с $1,6 \pm 2,5$ мг/дл до $0,6 \pm 0,2$ мг/л.

При комплексной оценке через 3 месяца ACR pedi-30 был достигнут у 100% больных с олигоартикулярным вариантом ЮИА, ACR pedi-50 — у 10 (66,7%), ACR pedi-70 и 80 - у 5 (33,3%). Число активных суставов при олигоартикулярном варианте ЮИА, персистирующем, снизилось с $3,0 \pm 1,0$ до $1,0 \pm 0,0$ (3 мес.) и суставов с ограничением подвижности с $3,0 \pm 1,0$ до $1,0 \pm 0,0$ (3 мес.). Средние показатели СОЭ снизились с 25 ± 11 до $7,0 \pm 3,0$ мм/ч (3 мес.), СРБ — с $21,0 \pm 9,0$ до 0 мг/дл (3 мес.). Через 6 мес. у всех 15 детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА, получавших этанерцепт, была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия. В связи с развитием увеита у детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (4 девочки) был назначен ингибитор ФНО- α – адалимумаб.

При комплексной оценке через 6 месяцев при полиартикулярном варианте ЮИА ACR pedi-30 был достигнут у 75,0% (15) больных, ACR pedi-

50 и ACR pedi-70 — у 10,0% (2). У трех больных с полиартикулярным вариантом ЮИА с серопозитивным по РФ не удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии, которых пришлось переводить на тоцилизумаб (2) и адалимумаб (1).

Введение этанерцепта не вызывало каких-либо побочных эффектов, в том числе в виде серьезных вирусных или бактериальных инфекционных заболеваний.

Выводы.

1. При комплексной оценке через 6 мес. у всех детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА (15), получавших в лечении этанерцепт, была достигнута клинико-лабораторная ремиссия, а при полиартикулярном варианте ЮИА ACR pedi-30 был достигнут у 75,0% (15) больных, ACR pedi-50 и ACR pedi-70 — у 10,0% (2).

2. У трех больных с полиартикулярным вариантом ЮИА с серопозитивным по РФ на фоне терапии этанерцептом не удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии. Их пришлось переводить на другие ГИБП (тоцилизумаб -2 и адалимумаб -1).

3. В связи с тем, что ФНО- α является одним из первых провоспалительных цитокинов в патогенезе ЮИА, способствующий трансформации острого воспалительного процесса в хронический, что резко ухудшает прогноз заболевания и ведет к инвалидизации, требуется более раннее подключение в терапию этанерцепта.

4. Введение этанерцепта не вызывало каких-либо побочных эффектов, в том числе в виде серьезных вирусных или бактериальных инфекционных заболеваний.

Литература.

1. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis second revision, Edmonton, 2001 // J. Rheumatol.-31(2).-P.390-392.

2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94.

3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.

4. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической практики // Регулярные выпуски «РМЖ» №3, 2017.

5. Ringold S. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 717–734 DOI 10.1002/acr.23870 © 2019, American College of Rheumatology.

6. Sheila T. Angeles-Han, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 703–716 DOI 10.1002/acr.23871 © 2019, American College of Rheumatology.
7. Karen B. Onel, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Arthritis & Rheumatology Vol. 74, No. 4, April 2022, pp 553–569 DOI 10.1002/art.42037 © 2022 American College of Rheumatology.
8. Paediatric Rheumatology (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics) 2nd Edition, Kindle Edition 2019, p. 85-86,161-165.
9. Zuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. Reumatologia. 2015;53(3):125–130. doi:10.5114/ reum.2015.53133.
10. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, et al. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6):931–935.
11. Zuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. Reumatologia. 2015;53(3):125–130. doi:10.5114/ reum.2015.53133.
12. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: a state of the art review. Autoimmun Rev. 2017;16(10):1008–1015. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.014.
13. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2008;35(10):2055–2061.

М.Т. ТОКОБАЕВА, Г.Н. АЛИМХАНОВА, А.Б. ИБРАИМОВА,
А.Т. НУРГАЛИЕВА

КОНТРОЛЬ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ БИСПЕКТРАЛЬНОГО ИНДЕКСА ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У ДЕТЕЙ

АО «Научный институт педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Для оценки глубины и эффективности проводимого наркоза в основном руководствуются клиническими признаками, такими как частота сердечных сокращений, артериальное давление, слезотечение, потливость. Однако данные признаки не всегда точно отражают степень угнетения центральной нервной системы под воздействием анестетика и

периоде поддержания анестезии используемая нами средняя доза севофлюрана $2,5 \pm 0,7$ V% была вполне достаточной. Такая глубина анестезии позволила удерживать значение BIS между 40-60. Средний поток ингаляции для поддержания составлял в среднем $1,4 \pm 0,9$ V%. Ингаляцию севофлюрана прекращали в среднем за 5 минут до окончания операции с учетом показателей BIS. Таким образом, BIS мониторинг не только позволил нам сэкономить анестетики, но и привёл к сокращению процента поверхностной анестезии и чрезмерно глубокого наркоза. На основании полученных нами результатов можно сказать, что доза севофлюрана 6 V% для индукции анестезии является вполне достаточной. Поток севофлюрана, достаточный для поддержания адекватной глубины анестезии, составляет 2,5 V%.

Выводы. Использование BIS-мониторирования при проведении анестезиологического пособия является высокоинформативным методом регистрации уровня седации пациента. Показатели биспектрального индекса могут использоваться для комплексной оценки адекватности проводимого анестезиологического пособия и стандартизации ведения основных этапов наркоза. Проведение анестезии с использованием BIS-мониторинга позволяет снизить дозы используемых препаратов, снизить количество эпизодов чрезмерно глубокой и поверхностной анестезии и сократить время восстановления сознания после окончания операции. Данный способ оценки глубины наркоза дает возможность оценить влияние на мозг неблагоприятных факторов и эффективность проводимых мероприятий, а также создать документальные доказательства функционального состояния ЦНС во время анестезии.

**М.О. ТУРСЫНХАНОВ, К.Э. ХАИРОВ, Б.М. ЖУМАДУЛЛАЕВ,
Ш.А. РОЗИЕВ**

ГЕПАТОБЛАСТОМА, ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»
г. Алматы, Республика Казахстан

Актуальность. Гепатобластома (ГБ) представляет собой опухоль, возникающую из эмбриональных паренхиматозных печеночных клеток, ежегодная заболеваемость 2 случая на 1 млн человек. ГБ составляет около 79% от всех опухолей печени у детей и, согласно статистике, 90% всех случаев заболевания приходится на детей в возрасте до 4 лет [1].

Гепатобластома является самой распространенной злокачественной опухолью печени, наиболее часто встречающейся в раннем детстве. Этиология опухоли пока недостаточно изучена. Гепатобластома обычно имеет монофокусный характер, поражая чаще правую долю печени. Несколько

большее распространение отмечается среди мальчиков. Опухоль подразделяется на гепатобластому эпителиального типа и смешанного эпителиально/мезенхимального типа [2].

Гепатобластома, как правило, проявляется вздутием живота, потерей веса и отставанием в физическом развитии, может сопровождаться желтухой и высокой температурой. При этом высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови является основным диагностическим и прогностическим маркером. Опухоль достаточно быстро увеличивается в размерах, соответственно, если оставить пациента без лечения, его постигнет летальный исход в результате кровотечения, печеночной недостаточности и отдаленных метастазов [3].

К сожалению, до настоящего времени часть пациентов при госпитализации в специализированные клиники приходят в позднем сроке заболевания и по данным визуальной диагностики выясняется, что хирургическое лечение первым этапом невозможно из-за обширности или мультифокальности поражения.

Цель исследования. Анализ хирургического лечения больных с гепатобластомой.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного пациентов с гепатобластомой, получавших лечение в отделениях онкологии и хирургии №2 Научного центра педиатрии и детской хирургии с июня 2021 г. по июнь 2023 г. Представлены данные 7 первичных пациентов в возрасте от 0 до 4 года. Мальчиков – 4 (57,1%), девочек – 3 (42,9%). Средний возраст детей составил 22,2 мес. (до 3-х лет – 5, 4 года - 2 пациента).

Всем пациентам проведены комплексные методы визуальной диагностики (УЗИ, МРТ/КТ с контрастным усилением, ангиография), которые позволили уточнить локализацию и распространенность опухоли.

Распределение по стадиям: II стадия - 2 (28,6%), III стадия - 4 (57,1%), IV стадия - 1 (14,3%).

Инициальные данные альфа-фетопротеина в диапазоне от 344 до 1349480 нг/мл.

Результаты исследования. Проанализированы данные 7 пациентов с ГБ.

Всем 7 пациентам проведено оперативное лечение - различные варианты резекции опухоли печени.

Варианты резекции печени:

- правосторонняя гемигепатэктомия - 3 (42,8%),
- левосторонняя гемигепатэктомия - 2 (28,6%),
- атипичная резекция печени - 1 (14,3%),
- расширенная гемигепатэктомия справа - 1 (14,3%).

Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически и подтвержден заключениями референс-лаборатории.

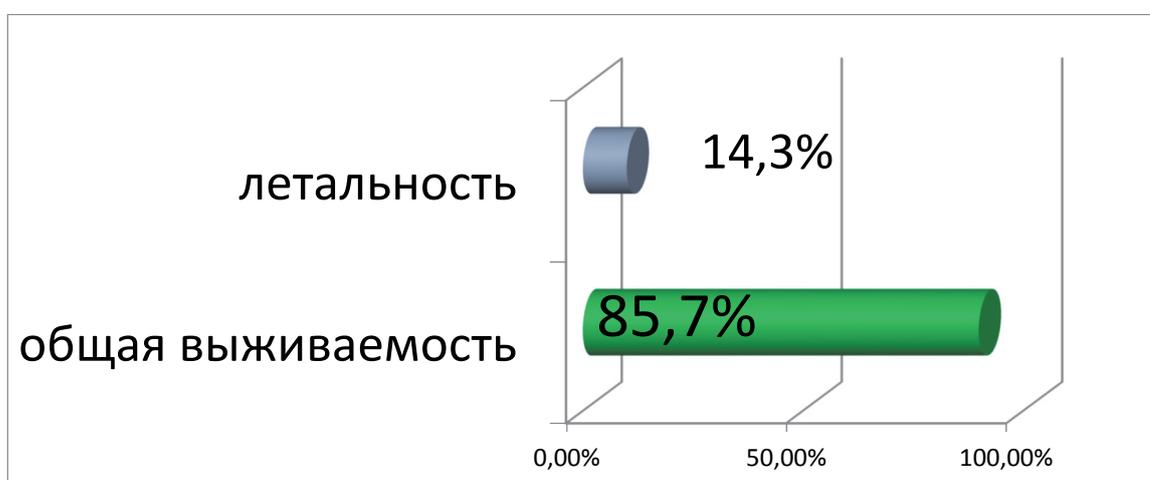
Из 7 прооперированных пациентов 6 детей получили предоперационную и послеоперационную химиотерапию. 1 ребёнок не получил химиотерапию в

связи с ранней послеоперационной летальностью – 14,3%. Ребёнок новорожденный, совокупность двух тяжелых патологий (ВПР ЦНС+Гепатобластома), развился сепсис и интоксикация всего организма, что привело к летальному исходу.

В послеоперационном периоде пациентам проводилась адъювантная химиотерапия по протоколу в зависимости от радикальности хирургического вмешательства, биологической активности опухоли, лечебного патоморфоза.

В послеоперационном периоде и по завершению терапии проводились визуальные методы обследования и определен уровень альфа-фетопротеина. Достигнут нормальный уровень онкомаркёра у 3 (50%) пациентов, у 3 (50%) больных он оставался незначительно увеличенным.

Оценены результаты комбинированного лечения 7 пациентов с ГБ. Общая выживаемость составила 85,7%. Медиана наблюдения 30 мес.



Выводы. Большинству пациентов с гепатобластомой при первичной диагностике устанавливается распространенность опухолевого процесса и возможность резектабельности.

Применение предоперационной химиотерапии способствует возможности проведения различных вариантов радикальных хирургических резекций опухоли печени, которые возможны только в результате междисциплинарного подхода высокоспециализированных специалистов при наличии и применении современных технологий.

Литература.

1. Thomas J., George C.R., Thomas P. A Case Report on Neonatal Hepatoblastoma. *Journal of Pediatric Disorders and Neonatal Care*. 2018;1(1).
2. Macias R.I.R., Armengol C., Marin J.J.G. Hepatoblastoma etiopathogenesis. *J Carcinog Mutagen*. 2016;7(2).
3. Pateva IB, Egler RA, Stearns DS. Hepatoblastoma in an 11-year old: Case report and a review of literature. *Medicine*. January. 2017;96(3): e5858.